



Coordination des métaux post-transitionnels de la période 6 par des porphyrines à acide(s) carboxylique(s) suspendu(s) : vers l'alpha-radio-immunothérapie et de nouveaux commutateurs moléculaires

Victoria Ndoyom

► To cite this version:

Victoria Ndoyom. Coordination des métaux post-transitionnels de la période 6 par des porphyrines à acide(s) carboxylique(s) suspendu(s) : vers l'alpha-radio-immunothérapie et de nouveaux commutateurs moléculaires. Radiochimie. Université de Rennes, 2015. Français. NNT : 2015REN1S095 . tel-01303381

HAL Id: tel-01303381

<https://theses.hal.science/tel-01303381>

Submitted on 18 Apr 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

pour le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Mention : Chimie

Ecole doctorale Science de La Matière

Présentée par

Victoria NDOYOM

Préparée à l'UMR 6226-ISCR
Institut des Sciences Chimiques de Rennes
Equipe Organométalliques : Matériaux et Catalyse (OMC)
Groupe : Macrocycles Pyrroliques et Processus Bio-inspirés
Composante universitaire : UFR Sciences et Propriétés de la Matière

**Coordination des métaux
post-transitionnels de la
période 6 par des
porphyrines à acide(s)
carboxylique(s)
suspendu(s) : vers
l'alpha-radio-
immunothérapie et de
nouveaux commutateurs
moléculaires**

**Thèse soutenue à Rennes
le 21 septembre 2015**

devant le jury composé de :

Valérie HEITZ

Professeur à l'Université de Strasbourg / *rapporteur*

Richard DÉCRÉAU

Maître de conférences à l'Université de Bourgogne /
rapporteur

Romain RUPPERT

Chargé de recherches à l'Université de Strasbourg /
examineur

Stéphane RIGAUT

Professeur à l'Université de Rennes 1 / *examineur*

Bernard BOITREL

Directeur de recherches à l'Université de Rennes 1 /
directeur de thèse

Stéphane LE GAC

Chargé de recherches à l'Université de Rennes 1 /
co-directeur de thèse

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été effectués à l'Institut des Sciences Chimiques de Rennes (UMR CNRS 6226) au sein de l'équipe Organométallique : Matériaux et Catalyse dirigée par le Professeur Jean-François Carpentier.

Je tiens à remercier le Docteur Bernard Boitrel, Directeur de Recherche CNRS, pour m'avoir accueillie au sein de son groupe de recherche. Merci pour sa grande disponibilité, sa motivation et son esprit scientifique aiguisé qui m'ont permis de produire ces travaux. Toutes les discussions que nous avons pu avoir m'ont énormément apportée, je ressors donc de cette expérience grandie et riche de connaissances.

Je remercie également le Docteur Stéphane Le Gac, Chargé de recherche CNRS, qui m'a encadrée et soutenue au cours de ces trois années et sans qui ce travail n'aurait pas pu être réalisé. Qu'il reçoive ma plus grande gratitude pour la patience dont il a fait preuve à mon égard ainsi que pour tous les conseils et les connaissances qu'il a pu m'apporter. Son esprit curieux et son grand sens critique m'ont permis d'étendre mon champ de connaissances et pour cela je lui en serai toujours reconnaissante.

Il me faut aussi remercier tous les membres de l'équipe du Professeur Michel Chérel (CRCNA-Unité INSERM U 892 à Nantes) et plus particulièrement Patricia Remaud-Le Saëc et Alain Faivre-Chauvet. Merci à eux de nous avoir accueillis au sein de leur laboratoire pour toutes les études de radio-marquage.

Je tiens également à exprimer ma gratitude au Docteur Luca Fusaro de l'Université Libre de Bruxelles en Belgique, pour le travail et l'acharnement qu'il a fournis pour toutes les expériences de RMN hétéronucléaire.

Un grand merci au travail des cristallographes, Thierry Roisnel et Vincent Dorcet, ingénieurs de recherche CNRS, pour la résolution des structures radiocristallographiques.

Merci également à Philippe Jehan, ingénieur au Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest pour la grande qualité des mesures de spectrométrie de masse à haute résolution.

Bien sûr, je n'oublie pas de remercier mes acolytes de travail, Hervé Ruffin, thésard de 1^{ère} année dans notre laboratoire, ainsi que les stagiaires Taline Mahedessian et Mattia Bolognini qui ont tous assuré une ambiance joviale au laboratoire grâce à leur bonne humeur. Je remercie également les doctorants et post-doctorants actuels et antérieurs du groupe de Jean-François Carpentier (vous êtes trop nombreux pour que je vous cite tous mais le cœur y est). Merci aussi aux électrons libres que sont Anabella «Olivia» Mocanu, Claus Hierlinger et ma yaya Christelle Ambeu. Merci à vous tous pour ces deux dernières années qui m'ont parues plus courtes à vos côtés.

Je tiens à remercier mes autres collègues de travail ou de bureau, je veux parler bien sûr de Daniel Carrié, ingénieur d'études CNRS, de Gwenaël Colombel, adjoint technique CNRS, et de Paul Le Maux, ingénieur de recherche CNRS, qui apportent de la vie et de la joie dans le bureau.

Un grand merci à mes amis qui m'ont soutenue pendant ces 3 ans : Christelle, Nicolas, Chiraz, Manu, Jennifer, Olivier, Louise, Beata, Myriam, Aurélie, Sabrina et tous ceux que j'ai pu oublier...

Enfin je remercie toute ma famille qui m'a apportée un soutien psychologique et même physique pendant ces trois années. Merci à ma mère Agnès, à mon père Edouard, à mes deux sœurs Jessica et Chantal et à ma marraine Ruth pour tout votre soutien et votre amour.

Table des matières

NOTES D'INTRODUCTION	8
Liste des abréviations	8
Nomenclature des porphyrines.....	10
INTRODUCTION GÉNÉRALE	13
CHAPITRE 1 : ÉTAT DE L'ART EN ALPHA-RADIO-IMMUNOTHÉRAPIE ET EN CHIMIE SUPRAMOLÉCULAIRE DE COORDINATION	16
1 L'α-radio-immunothérapie	16
1.1 La radioactivité	16
1.1.1 Les différents types de radioactivité	16
1.1.2 Les mesures de la radioactivité et la décroissance radioactive	18
1.2 Les radionucléides utilisés pour une application en α-radio-immunothérapie	19
1.2.1 Le ²¹² Bi et le ²¹³ Bi : α-émetteurs éventuels pour l'α-radio-immunothérapie	19
1.2.2 Les premières études cliniques d'α-radio-immunothérapie utilisant le ²¹² Bi ou le ²¹³ Bi	23
1.3 Les anticorps monoclonaux	24
1.3.1 L'anticorps : définition et fonction	24
1.3.2 Les anticorps monoclonaux : de l'anticorps murins à l'anticorps humains	25
1.3.3 Les anticorps monoclonaux en radiothérapie.....	25
2 Les porphyrines et leurs applications	27
2.1 Les porphyrines : généralités	28
2.1.1 Définition.....	28
2.1.2 Spectroscopie UV-visible.....	28
2.1.3 Spectroscopie RMN ¹ H	29
2.1.4 Structure radiocristallographique	30
2.1.5 Stratégies de synthèse des porphyrines	30
2.1.6 Synthèse des synthons de départ des porphyrines bis-anses développées au laboratoire.....	33
2.2 Les porphyrines en chimie de coordination.....	35
2.2.1 La métallation des porphyrines : Généralités	36
2.2.2 Métallation des porphyrines « nues »	37
2.2.3 Les porphyrines fonctionnalisées.....	42
2.2.4 Les antécédents du laboratoire en chimie de coordination du bismuth et du plomb.....	44
2.3 Les porphyrines en chimie supramoléculaire de coordination.....	47
2.3.1 La chimie supramoléculaire de coordination : définitions.....	47
2.3.2 Etat de l'art en chimie supramoléculaire de coordination.....	49
2.3.3 Les antécédents du laboratoire en CSC.....	56
OBJECTIFS.....	63
1 Incorporation et vectorisation d'un α-émetteur : le ²¹³ Bi	63

2	Synthèse de porphyrines hydrosolubles à anse	63
3	Accès à une nouvelle chimie supramoléculaire de coordination	64
4	Synthèse et étude de coordination de sous-unités bimétalliques et dynamiques en vue d'auto-assemblages permutable.....	65
CHAPITRE 2 : INCORPORATION ET VECTORISATION D'UN α -ÉMETTEUR : LE BISMUTH 213		69
1	Introduction et objectifs	69
2	Synthèse des porphyrines pour l'incorporation et la vectorisation du ^{213}Bi	70
2.1	Synthèse et caractérisation de la porphyrine bis-anse 4 : chélate du Bi(III) et du Pb(II)	70
2.1.1	Synthèse et caractérisation des porphyrines 10 et 11	70
2.1.2	Synthèse et caractérisation de la porphyrine 12	72
2.1.3	Synthèse des porphyrines 3 et 4	73
2.1.4	Synthèse des complexes de bismuth 4_{Bi} et de plomb 4Pb_2	74
2.2	Synthèse de la porphyrine BFC 20 et de la porphyrine 14 analogue de l'immunoconjuguée	75
2.3	Synthèse de la porphyrine mono-anse 15	76
2.3.1	Synthèse de la DAPP α^2	76
2.3.2	Synthèse de la porphyrine mono-anse 15	77
2.4	Synthèse de porphyrines hydrosolubles à anses	78
2.4.1	Synthèse de chélates hydrosolubles par chimie « click »	79
2.4.2	Synthèse de la porphyrine hydrosoluble mono-anse 16	82
2.4.3	Etudes de métallation de la porphyrine 16 avec du Pb(II) et du Bi(III)	84
3	Méthode de radio-marquage au ^{213}Bi : élution, détection, quantification	88
3.1	Source radioactive utilisée.....	88
3.2	Technique d'élution du ^{213}Bi et radio-marquage des ligands	89
3.3	Mesure de la radioactivité et quantification du radio-marquage	89
4	Incorporation dans les porphyrines à anse(s) d'un α -émetteur : le ^{213}Bi	90
4.1	Etudes de radio-marquage de 4 par le ^{213}Bi	90
4.1.1	Influence du pH et de la température sur le taux d'incorporation du ^{213}Bi	90
4.1.2	Transposition du processus de transmétallation Pb \rightarrow Bi au ^{213}Bi	91
4.1.3	Conclusion intermédiaire	94
4.2	Etudes de compétition entre 4 et CHX-DTPA le « gold standard » pour le ^{213}Bi	94
4.3	Etudes de métallation des porphyrines 14, 15 et 16 par le ^{213}Bi	97
5	Vectorisation d'un α -émetteur : le ^{213}Bi	98
5.1	Synthèse de la porphyrine BFC 38	98
5.2	Tests de couplage sur anticorps des porphyrines BFC 20 et 38.....	100
6	Conclusion	101
CHAPITRE 3 : MÉTALLOPORPHYRINES DE THALLIUM : VERS UN COMMUTATEUR MOLÉCULAIRE CONTROLÉ PAR OXYDORÉDUCTION		107
1	Introduction et objectifs	107

2	Etudes de complexation du Tl(I) et du Tl(III) par la porphyrine 4	109
2.1	Complexation du Tl(III) par la porphyrine 4	109
2.1.1	Etudes de métallation de la porphyrine 4 par le Tl(III) suivies par spectroscopie UV-visible	109
2.1.2	Etudes de métallation de la porphyrine 4 par le Tl(OAc) ₃ suivies par spectroscopies RMN	110
2.2	Le complexe 4 _{Tl(III)} : complexe dynamique en solution	112
2.3	Formation du premier complexe porphyrinique dinucléaire de thallium à valence mixte : 4 _{Tl(III)} .Tl(I)	116
2.4	Etudes de métallation de la porphyrine 4 par le Tl(I)	119
2.4.1	Etudes de la métallation de la porphyrine 4 par le TlOAc par spectroscopie RMN ¹ H	119
2.4.2	Etudes de la métallation de la porphyrine 4 par le TlOAc suivies par spectroscopie UV-visible	120
2.5	Mise en évidence d'un processus sans précédent de photo-oxydation du Tl(I) en Tl(III) au sein de métalloporphyrines	121
2.5.1	Etudes des complexes de Tl(I) et de Tl(III) de la TPP	121
2.5.2	Etudes du mécanisme de photo-oxydation du Tl(I)→Tl(III)	124
2.5.3	Etudes du comportement photochimique des complexes 4 _{Tl(III)} , 4 _{Tl(III)} .Tl(I), 4.2Tl(I) et 4Tl(I) ₂	127
3	Formation de complexes hétéro-bimétalliques de thallium et de mercure	130
3.1	Etudes de formation du complexe hétéro-bimétallique de Hg(II) et de Tl(I) avec la porphyrine 4	131
3.2	Tentative d'évolution constitutionnelle du complexe hétéro-bimétallique 4HgTl(I) en couplant l'ECD et le processus de photo-oxydation Tl(I)→Tl(III)	133
3.3	Etudes de la formation du complexe 4 _{Tl(III)} .Tl(I) par oxydo-réduction du Hg(II) et du Tl(I) en présence de DMAP	134
4	Formation de complexes hétéro-bimétalliques de thallium avec le cadmium, le bismuth et le plomb	139
4.1	Accès aux complexes hétéro-bimétalliques de Tl(III)	140
4.2	Accès aux complexes hétéro-bimétalliques de Tl(I)	142
4.3	Photo-oxydation des complexes hétéro-bimétalliques de Tl(I) : 4 _{Cd} .Tl(I) et 4 _{Bi} .Tl(I) et tentative du passage de 4 _{Pb} .Tl(I) à 4 _{Tl(III)} .PbOAc	146
5	Conclusion	149
CHAPITRE 4 : SYNTHÈSE ET ÉTUDES DE COORDINATION DE SOUS-UNITÉS BIMÉTALLIQUES ET DYNAMIQUES EN VUE D'ÉDIFICES MOLÉCULAIRES MODULABLES AUTO-ASSEMBLÉS		153
1	Introduction et objectifs	153
2	Synthèse des porphyrines à anse(s) portant une fonction coordinante	156
2.1	Synthèse des porphyrines bis-anses 39 et 42	156
2.2	Synthèse des porphyrines mono-anses 43, 44 et 46	158
3	Etudes de métallation des porphyrines 39, 43 et 44	160
3.1	Etudes de métallation de la porphyrine 44 par le Bi(III)	160
3.2	Etudes de métallation de la porphyrine mono-anse cyano-acide 43	161
3.3	Etudes de métallation de la porphyrine bis-anse cyano-acide 39	162
3.3.1	Coordination du Pb(II) par la porphyrine 39	162
3.3.2	Coordination du Cd(II) par la porphyrine 39	164
3.3.3	Coordination du Hg(II) par la porphyrine 39	167

4 Conclusion	169
CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES	173
PARTIE EXPÉRIMENTALE	181
Généralités	181
Expériences d'exposition à la lumière du soleil	181
Expériences de radio-marquage au ^{213}Bi	181
Protocoles et caractérisations	183
Chapitre 1	183
Chapitre 2	184
Chapitre 3	204
Chapitre 4	211
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	223
RÉCAPITULATIF DES COMPOSÉS FORMÉS	231
ANNEXE	235

Notes d'introduction

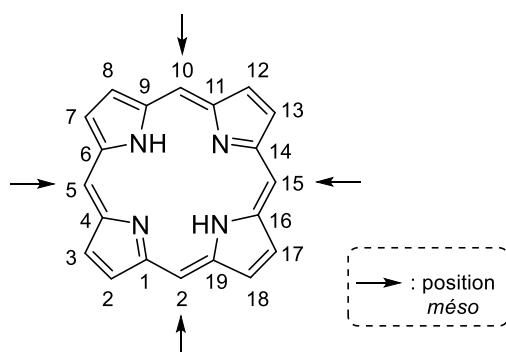
NOTES D'INTRODUCTION

Liste des abréviations

Ab	Anticorps
Ac	Acétyle
Ar	Aromatique
CHX-DTPA	2-(acide <i>para</i> -isothiocyanatobenzyl)- cyclohexyldiéthylènetriaminepentaacétique
COSY	CORrelation SpectroscopY
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DOTA	Acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane- 1,4,7,10-tétraacétique
DTPA	Acide Diéthylènetriaminepentaacétique
ECD	Évolution Constitutionnelle Dynamique
éq.	Equivalent
ESI	« ElectroSpray Ionisation »
HAT	Hanging ATop
HSQC	« Heteronuclear Single Quantum Correlation »
HRMS	« High Resolution Mass Spectroscopy »
Ig	Immunoglobuline
m/z	Rapport masse sur charge
MALDI-TOF	« Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation Time Of Flight mass spectroscopy »
Me	Méthyle
NCD	« Newton's Cradle-like Device »
OOP	Out Of Plane
ppm	Partie par million

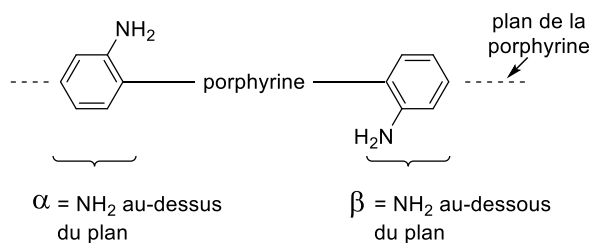
Py	Pyridine
Pyr	Pyrrolique
RIT	Radio-ImmunoThérapie
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
ROESY	« Rotating-frame nuclear Overhauser Effect correlation SpectroscopY »
TA	Température Ambiante
THF	Tétrahydrofurane
TLE	Transfert Linéique d'énergie
TFA	Acide TriFluoroAcétique
UV	Ultra-Violet

Nomenclature des porphyrines



Les positions *méso* sont numérotées 5, 10, 15 et 20.

Une nomenclature de type α et β est utilisée pour caractériser l'orientation des groupements en position *ortho* des fonctions *méso*-aryle :



Introduction Générale

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le cancer est un problème de santé publique majeur puisqu'il est la première cause de mortalité en France chez l'homme et la deuxième chez la femme. En effet, chaque année 148 000 décès sont dus à un cancer, par exemple en 2012, il y a eu 85 000 décès chez l'homme (+ 11% en 32 ans) et 63 000 chez la femme (+ 20,3% en 32 ans), et ces chiffres ne cessent d'augmenter.¹

Il existe, bien sûr, de nombreux traitements plus ou moins efficaces très largement utilisés, tels que la chirurgie, la chimiothérapie ou encore la radiothérapie externe. Mais ces types de traitements présentent tous des effets secondaires pouvant être très lourds, du fait de leur non-spécificité. En effet, lors du traitement les tissus sains sont également touchés et cela entraîne un dysfonctionnement physiologique pouvant s'avérer grave si les cellules malignes se trouvent dans un organe vital (cerveau, cœur, poumon, rein, moelle osseuse,...). D'où l'importance de développer des thérapies plus ciblées comme la radio-immunothérapie (RIT).

Cette technique est une thérapie ciblée prometteuse reposant sur le couplage d'un radionucléide avec un anticorps monoclonal spécifique d'un antigène exprimé par les cellules tumorales, le rayonnement cytotoxique leur est ainsi uniquement délivré.² Cette thérapie est développée depuis plus de 30 ans, que ce soit avec des émetteurs α ou β . Les β -émetteurs ^{90}Y et ^{131}I couplés à des anticorps monoclonaux ont déjà montré des résultats cliniques sur des lymphomes malins non hodgkiniens,³ des cancers ovariens,⁴ des glioblastomes multiformes⁵ et sur des cancers prostatiques métastatiques.⁶ Mais les β -émetteurs ont une énergie de transfert linéique (énergie déposée par unité de longueur) beaucoup plus faible que les α -émetteurs (0,1-1.0 keV/ μm contre 50-230 keV/ μm), les particules β sont donc beaucoup moins énergétiques. De plus, le parcours moyen des particules α est plus court (28-100 μm contre 2-11 mm), elles sont donc plus efficaces pour détruire les cellules tumorales sans toucher aux cellules saines avec une cytotoxicité supérieure d'un facteur 100.⁷ L' α -RIT est beaucoup moins développée que les autres radiothérapies, néanmoins des activités biologiques ont déjà été prouvées avec des anticorps monoclonaux radio-marqués au ^{213}Bi sur des leucémies myéloïdes.⁸ Toutes ces raisons font de l' α -RIT une thérapie ciblée plus que prometteuse.

Au laboratoire, depuis 2007 une nouvelle famille de porphyrines a été préparée, les porphyrines à anse avec un acide carboxylique suspendu.⁹ La présence d'un contre-ion intramoléculaire couplée à une pré-organisation idéale fournie par l'anse, permet d'obtenir des complexes mononucléaires, homo- et hétéro-binucléaires stables avec de larges ions métalliques tels

¹ « Les cancers en France en 2014 », Institut National du Cancer. <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/825-les-cancers-en-france-en-2014-lessentiel-des-faits-et-chiffres>.

² C. Bodet-Milin, A. Oudoux, F. Kraeber-Bodéré, *Médecine Nucléaire* **2009**, 33, 148–151.

³ M. F. Leahy, J. H. Turner, *Blood*, **2011**, 117, 45–52.

⁴ R. H. Verheijen, L. F. Massuger, B. B. Benigno, A. A. Epenetos, A. Lopes, J. T. Soper, M. Janica, R. Vyzula, T. Jobling, G. Stamp *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, **2006**, 24, 571–578.

⁵ I. Navarro-Teulon, C. Lozza, A. Pelegrin, E. Vives, J. P. Pouget, *Immunotherapy*, **2013**, 5, 467–487.

⁶ S. T. Tagawa, H. Beltran, S. Vallabhajosula, S. J. Goldsmith, J. Osborne, D. Matulich, K. Petrillo, S. Parmar, D. M. Nanus, N. H. Bander, *Cancer*, **2010**, 116, 1075–1083.

⁷ O. Couturier, S. Supiot, M. Degraef-Mougin, A. Faivre-Chauvet, T. Carlier, J.-F. Chatal, F. Davodeau, M. Cherel, *Eur J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2005**, 32, 601–614.

⁸ J. G. Jurcic, S. M. Larson, G. Sgouros, M. R. McDevitt, R. D. Finn, C. R. Divgi, A. M. Ballangrud, K. A. Hamacher, D. Ma, J. L. Humm, M. W. Brechbiel, R. Molinet, D. A. Scheinberg, *Blood*, **2002**, 100, 1233–1239.

⁹ Z. Halime, M. Lachkar, T. Roisnel, E. Furet, J.-F. Halet, B. Boitrel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, 46, 5120–5124.

que le Pb(II), le Hg(II), le Bi(III) ou le Cd(II). Ces complexes sont obtenus avec d'excellentes cinétiques d'insertion (métallation instantanée ou en quelques minutes à température ambiante) et sont le siège de dynamiques uniques d'ions métalliques. De plus, ces porphyrines ont permis de former des complexes bimétalliques dans lesquels il est possible d'obtenir deux ions métalliques dans deux modes de coordination différents. Toutes ces propriétés ont permis de développer différentes thématiques dont deux que j'ai étudiées au cours de ma thèse, l'incorporation et la vectorisation d'un α -émetteur, le ^{213}Bi , pour une application en α -radio-immunothérapie et l'accès à une chimie supramoléculaire de coordination nouvelle. La première partie de mon travail a donc été d'une part de réaliser des chélates du ^{213}Bi et d'en étudier la complexation, et d'autre part de synthétiser des ligands bifonctionnels (BFC) dans le but de les coupler sur un anticorps. La deuxième partie de mon travail a été plus fondamentale, il s'agissait d'étudier la coordination de métaux post-transitionnels de la période 6 par des porphyrines à anse(s) avec acide(s) carboxylique(s) suspendu(s) afin d'avoir accès à une nouvelle chimie supramoléculaire de coordination.

Dans ce manuscrit, la première partie sera consacrée aux rappels bibliographiques. Un état de l'art en α -radio-immunothérapie sera alors présenté, détaillant les principes de la radiothérapie en général, puis l' α -radio-immunothérapie en elle-même, les ligands utilisés, les méthodes ainsi que les premiers résultats biologiques obtenus. Ensuite, un rappel de la chimie de coordination des porphyrines sera fourni et une définition de la chimie supramoléculaire de coordination sera apportée rappelant les plus grands pionniers dans ce domaine. La deuxième partie décrira les études réalisées avec plusieurs porphyrines à anses avec acide(s) carboxylique(s) suspendu(s) pour une application en α -radio-immunothérapie, la synthèse d'une nouvelle porphyrine hydrosoluble à anse mono-acide ainsi que les études de métallation réalisées avec celle-ci. Les troisième et quatrième parties seront dédiées aux applications en chimie supramoléculaire de coordination. La troisième partie décrira les études de métallation du thallium en vue d'obtenir un commutateur moléculaire contrôlé par oxydoréduction. Et enfin la dernière partie sera consacrée, à la synthèse et aux études de métallation de sous-unités bimétalliques et dynamiques en vue d'auto-assemblages métal-dirigés et modulables.

Chapitre 1 : Etat de l'art en alpha-radioimmunothérapie et en chimie supramoléculaire de coordination

CHAPITRE 1 : ÉTAT DE L'ART EN ALPHA-RADIO-IMMUNOTHÉRAPIE ET EN CHIMIE SUPRAMOLÉCULAIRE DE COORDINATION

1 L' α -radio-immunothérapie

L' α -radio-immunothérapie (α -RIT) est une technique ciblée de radiothérapie interne, reposant sur le couplage d'un radionucléide α -émetteur et d'un anticorps monoclonal spécifique d'un antigène exprimé par les cellules cancéreuses (Figure 1). Une irradiation à bas débit de dose est alors délivrée aux cellules tumorales selon une loi de décroissance exponentielle, autrement dit la dose délivrée décroît exponentiellement avec la distance parcourue par le rayonnement. Les cellules non directement ciblées pourront être détruites par phénomène de « feu croisé », c'est-à-dire que les cellules voisines non radio-marquées sont irradiées par les cellules qui le sont. L'effet tumoricide peut également être amplifié par l'anticorps monoclonal en stimulant les mécanismes effecteurs du système immunitaire, provoquant la mort apoptotique.³ Dans cette partie nous reviendrons sur les notions de radioactivité, sur les radionucléides utilisés en α -RIT puis sur la définition d'un anticorps monoclonal et son utilisation.

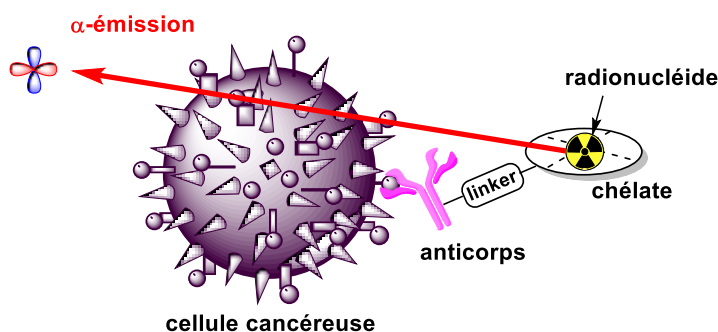


Figure 1. Principe de l' α -radioimmunothérapie

1.1 La radioactivité¹⁰

La radioactivité a été découverte en 1896, par le physicien français Henri Becquerel qui découvrit que l'uranium émettait spontanément des rayonnements invisibles autres que des rayons X. Il donna le nom de radioactivité à ce processus, du latin *radius* signifiant rayon. La radioactivité est un phénomène naturel provenant de l'instabilité de certains noyaux d'atomes. Cette instabilité est due à un excès de protons et/ou de neutrons au sein de ces atomes, ils sont alors appelés des radio-isotopes ou radionucléides. Pour retrouver une stabilité, ces radionucléides se désintègrent irréversiblement et spontanément en un atome plus léger pouvant lui-même être radioactif ; cette désintégration s'accompagne d'une émission de différents types de rayonnements.

1.1.1 Les différents types de radioactivité

Il existe quatre types de radioactivités : α , β^- , β^+ et γ dépendant de la nature du radionucléide. Dans la Figure 2 on peut voir le type de désintégration en fonction du nombre de

¹⁰ <http://www.laradioactivite.com/fr/site/pages/phenomene.htm>

neutrons et de protons dans le noyau. La ligne noire correspond aux noyaux stables, on peut voir que les noyaux situés en dessous de cette ligne sont émetteurs β^- , ceux situés au-dessus de celle-ci sont généralement émetteurs β^+ ou α pour les noyaux lourds.

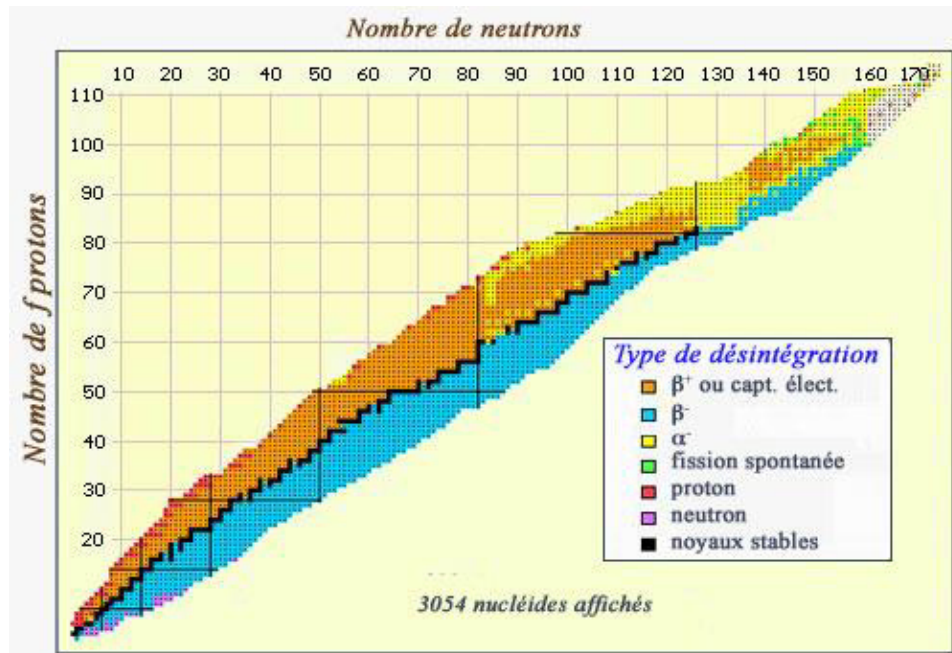


Figure 2. Carte des modes de radioactivité (Image provenant du site www.laradioactivite.com)

Les rayonnements α , β^- , β^+ et γ sont dits ionisants car ils interagissent avec la matière, lui transmettent leur énergie et créent ainsi une ionisation de celle-ci. Le rayonnement incident doit subir un grand nombre d'interactions avec la matière avant d'être arrêté. Ce ralentissement est caractérisé par le transfert d'énergie linéique ou TLE, cette grandeur représente l'énergie moyenne transférée à la matière par le rayonnement (dE) par unité de longueur de la trajectoire parcourue par celle-ci (dx) ($TLE = \frac{dE}{dx}$). Donc plus le TLE sera grand et plus grande sera l'énergie cédée sur une courte distance. Le TLE dépend de la nature du rayonnement, de son énergie et de la nature du milieu traversé. Ce sont donc les rayonnements qui céderont le plus d'énergie localement qui provoqueront le plus de dégâts.

Les rayonnements auxquels nous nous intéressons pour une application en RIT sont les rayonnements α et β^- .

1.1.1.1 La radioactivité α

Les particules α ont été identifiées en 1908 par Ernest Rutherford, un physicien et chimiste néo-zélando-britannique. Ce sont des noyaux d'hélium composés de deux protons et de deux neutrons, elles sont donc chargées positivement.

Ce type de radioactivité concerne surtout les noyaux très lourds, le plus gros noyau naturellement présent étant l' ^{238}U composé de 92 protons et de 136 neutrons. Ces noyaux se désintègrent en noyau plus léger en émettant un noyau d'hélium afin de se rapprocher au plus de la stabilité. Généralement, cette émission ne s'accompagne pas d'un rayon γ de désexcitation comme c'est le cas pour la radioactivité β .



Les particules α ont une pénétration faible (40 à 100 μm = 2 à 5 cellules) étant lourdes et chargées, elles sont facilement et rapidement freinées par la matière, une simple feuille de papier suffit à les arrêter. Leur énergie est de l'ordre de 4 MeV et est nettement supérieure à celles des particules β^- et des rayons γ . Elles ont donc un TLE très élevé, par exemple une particule α avec une énergie de 5,3 MeV aura un TLE de 130 $\text{keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$ dans l'eau. Les α -émetteurs parcourent donc une plus petite distance dans les tissus que les β -émetteurs, tout en délivrant une plus grande énergie, c'est la raison pour laquelle les noyaux α -émetteurs sont plus intéressants pour des applications en radiothérapie (Figure 3).

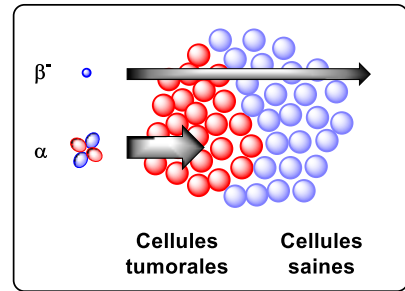


Figure 3. Comparaison des TLE des particules α et β^-

1.1.1.2 La radioactivité β^-

La particule β^- fut attribuée à un électron par Rutherford en 1899. Celle-ci est émise quand un noyau trop chargé en neutrons se désintègre. Un neutron se transforme en proton et pour compenser le changement de charge, un électron est expulsé du noyau accompagné d'un antineutrino. Ce dernier est un corpuscule élémentaire dépourvu de charge et de masse quasi-indétectable car il n'interagit quasiment pas avec la matière, il entraîne avec lui une partie de l'énergie disponible.

Equation de désintégration β^- : ${}^A_ZX \rightarrow {}^A_{Z+1}Y + {}^0_{-1}e + {}^0_0\bar{\nu}$

Les particules β^- ont une pénétration moyenne dans la matière (100 μm à 3 mm) et sont émises avec une énergie allant de quelques keV à quelques MeV. Elles peuvent donc atteindre des vitesses élevées mais comme elles sont chargées électriquement, elles finissent par être freinées par la matière. Une feuille d'aluminium de quelques millimètres suffit à les arrêter. Ces particules ont un TLE entre 200 et 500 fois plus faible que les particules α , par exemple un électron avec une énergie maximale de 1.7 MeV aura un TLE de 0,2 $\text{keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$ dans l'eau.

1.1.2 Les mesures de la radioactivité et la décroissance radioactive

L'activité d'un échantillon radioactif correspond au nombre de désintégrations de noyaux radioactifs par seconde, son unité est le becquerel (Bq). Les détecteurs utilisés pour quantifier l'activité radioactive (tubes compteurs à gaz, scintillateurs couplés à des photomultiplicateurs,...) sont très sensibles, en effet ils sont capables de mesurer des activités un million de fois inférieures à celles potentiellement nocives pour la santé.

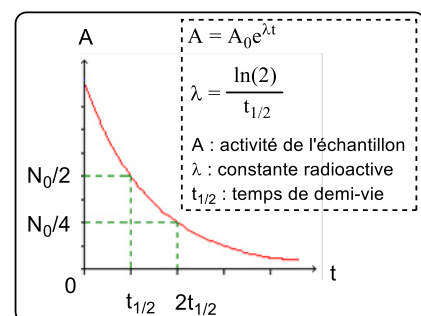


Figure 4. Loi de décroissance radioactive

Quand un organisme ou un objet est exposé aux rayonnements, on utilise une autre unité qui permet de mesurer la quantité de rayonnements absorbés, ou dose absorbée, le gray (Gy) (1 Gy = 1 joule par kg de matière irradiée).

L'activité d'un échantillon radioactif diminue selon une loi de décroissance exponentielle (Figure 4). La désintégration des radionucléides est spontanée et aléatoire mais on peut néanmoins associer à chaque radioisotope une période radioactive ou temps de demi-vie correspondant au temps au bout duquel la moitié des radionucléides initialement présents dans l'échantillon a disparu.

Ce temps de demi-vie peut être de quelques millisecondes à plusieurs milliards d'années en fonction de la nature du radio-isotope, par exemple la période radioactive du ^{212}Po est de 0,3 μs alors que celle de l' ^{238}U est de 4,5 milliards d'années.

1.2 Les radionucléides utilisés pour une application en α -radio-immunothérapie¹¹

Il existe environ 100 radionucléides connus pour émettre des particules α au cours de leur chemin de désintégration vers un noyau stable. Mais seulement huit d'entre eux ont été utilisés dans des études expérimentales ou cliniques en vue d'une application en α -RIT (Tableau 1). Ce nombre est faible car l'utilisation des α -émetteurs dépend de leurs propriétés physiques, comme le temps de demi-vie, mais aussi de leurs propriétés chimiques (état physique, couplage à l'anticorps, chélation) et bien sûr de leur disponibilité. Le Tableau 1 résume tous les α -émetteurs utilisés pour des applications en α -RIT avec leurs propriétés physiques. Je ne décrirai que le $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ et le ^{213}Bi car ce sont les seuls radio-isotopes compatibles avec les porphyrines à anses développées au laboratoire.

Noyaux	$T_{1/2}$	E_{α} (MeV)	Portée (μm)
^{225}Ac	9,92 jrs	5.8 – 8.4	50-90
^{211}At	7,2 h	5.9/7.5	55-80
^{212}Bi	60,6 min	6.1/7.8	40-100
^{213}Bi	45,6 min	5.9/8.4	50-90
^{223}Ra	11.4 jrs	5.7 – 7.4	50-70
^{149}Tb	4,1 h	4.0	28
^{226}Th	30,7 min	6.3 – 7.7	50-90
^{227}Th	18,7 jrs	5.7 – 7.4	50-70

Tableau 1. α -émetteurs potentiels pour l' α -RIT

1.2.1 Le ^{212}Bi et le ^{213}Bi : α -émetteurs éventuels pour l' α -radio-immunothérapie

Les radio-isotopes du bismuth, le ^{212}Bi et le ^{213}Bi , sont très intéressants pour une application thérapeutique puisqu'ils sont facilement disponibles étant des isotopes fils de noyaux à longue durée de vie, le ^{232}Th et le ^{233}U respectivement. De plus, ils fournissent des particules α de haute énergie avec une longue portée et surtout ils ont un temps de demi-vie court qui permettra de limiter le temps d'exposition du patient (Tableau 1).

1.2.1.1 Le système $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$: générateur in situ d'un α -émetteur

Le ^{212}Pb est produit à partir d'un générateur $^{224}\text{Ra}/^{212}\text{Pb}$ (Figure 5a), il sert de générateur *in situ* de ^{212}Bi . Le principe repose sur une stratégie en plusieurs étapes, tout d'abord l'incorporation du ^{212}Pb dans un chélate immunoconjugué puis le complexe radio-marqué est injecté dans l'organisme. Après un temps de biodistribution, l'immunoconjugué radio-marqué ciblera les cellules cancéreuses et le ^{212}Pb en se désintégrant produira du ^{212}Bi *in vivo* à proximité de ces dernières (Schéma 1). Le temps de demi-vie du ^{212}Pb étant de 10,6 h contre 60,6 min pour le ^{212}Bi , cette technique, qu'on peut

¹¹ C. Seidl, *Immunotherapy*, 2014, 6, 431–458.

noter d' α -RIT tardive, est totalement envisageable et permet d'étendre le temps de demi-vie du ^{212}Bi à environ 11 h.

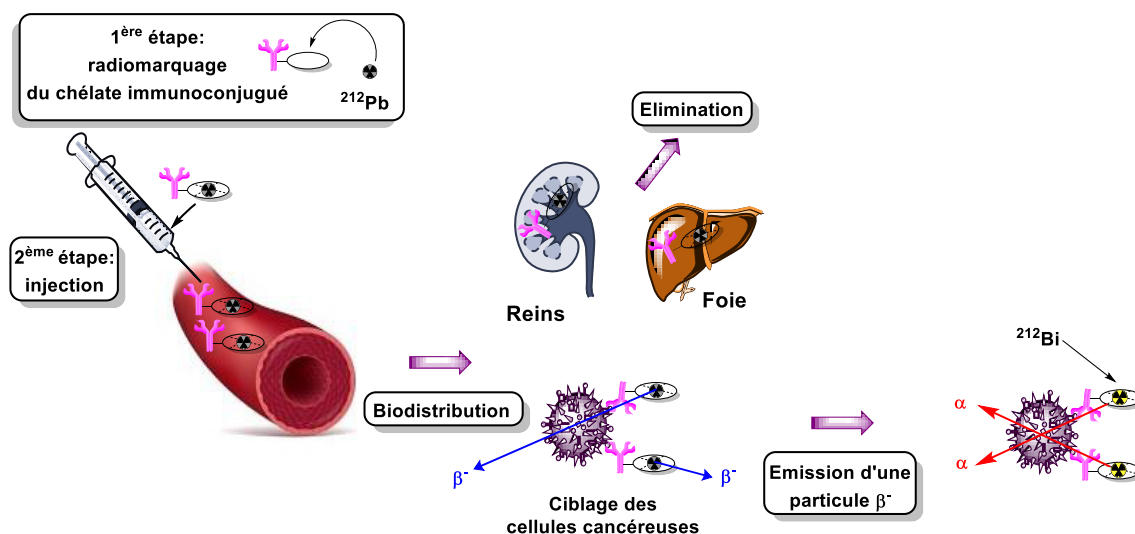


Schéma 1. Principe du générateur *in vivo* $^{212}\text{Pb} \rightarrow ^{212}\text{Bi}$

Le ^{212}Bi émet une particule α avec une importante énergie de 7,8 MeV suivie d'une particule β^- pour conduire au ^{209}Pb stable (Figure 5a). Pour pouvoir appliquer ce principe de générateur *in vivo* il faut que le chélate soit capable de complexer le radioisotope père, le ^{212}Pb mais aussi le radioisotope fils, le ^{212}Bi afin que celui-ci ne soit pas relargué dans l'organisme car dans ce cas-là il n'y aura plus de ciblage des cellules tumorales (Schéma 1).

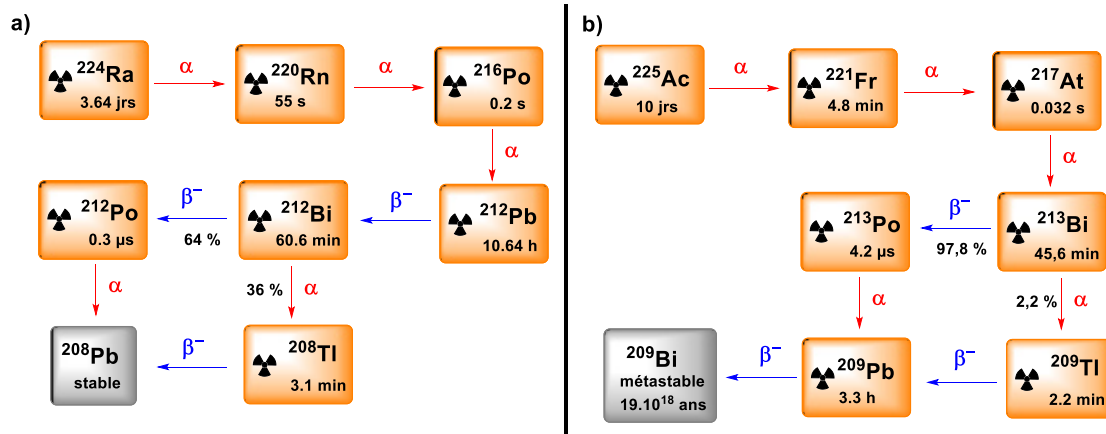


Figure 5. Chaîne de désintégration du $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ (a) et du ^{213}Bi (b)

Les ligands bifonctionnels (BFC pour « BiFunctional Chelates ») utilisés avec succès pour complexer et vectoriser le ^{212}Bi sont le CHX-A''-DTPA (2-(acide *para*-isothiocyanatobenzyl)-cyclohexyldiéthylènetriaminepentaacétique) ou le *para*-SCN-Bn-DOTA (DOTA = acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1,4,7,10-tétraacétique) (Figure 6). S'agissant du générateur *in situ* $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$, l'utilisation du DOTA a donné des résultats encourageants.¹² En effet, des études cinétiques d'échange ont été réalisées avec les complexes ^{212}Pb -DOTA et ^{212}Bi -DOTA en présence de leurs isotopes froids. Ces études ont révélé très peu de dissociation des radio-isotopes pour des pH compris entre 4 et 10. Néanmoins, environ 36% de ^{212}Bi ont été relargués dans le milieu, ce relargage

¹² S. Mirzadeh, K. Kumar, O. A. Gansow, *Radiochimica Acta*, **1993**, 60, 1–10.

est dû à l'énergie cinétique transférée à l'isotope fils au cours de l'éjection de la particule β^- , cette énergie est appelée énergie de recul. Dans ce cas-là, l'isotope fils est donc à l'état excité et en se désexcitant, il émet des rayonnements γ provoquant la rupture de la liaison métal-ligand.

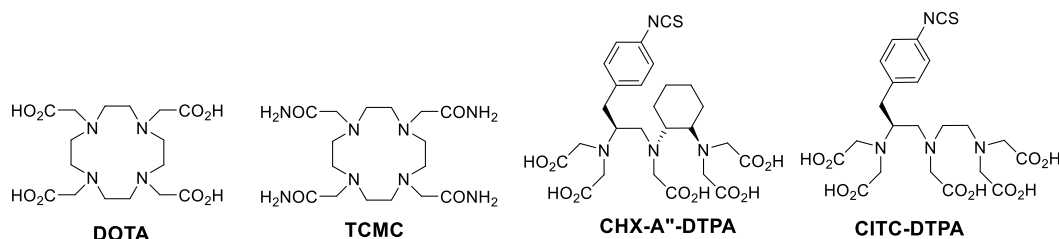


Figure 6. Meilleurs ligands pour l'α-RIT utilisant le ^{212}Pb et le ^{213}Bi

Un autre chélate développé au cours des années 2000, le TCMC (1,4,7,10-tétra(carbamoylméthyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécane) (Figure 6), conduit à un complexe de ^{212}Pb thermodynamiquement stable avec une cinétique rapide dans des conditions plus douces (pH 5-6.5 et 37°C contre pH 4-5.5 à 50°C pour le DOTA).^{13,14} Cependant, il reste encore des progrès à faire pour pouvoir générer du ^{212}Bi sans relargage de celui-ci. Les porphyrines développées au laboratoire pourraient être une solution à ce problème car celles-ci sont capables de former des complexes de Pb(II) et de Bi(III) très stables¹⁵ avec d'excellentes cinétiques d'insertion à température ambiante (cf. p 48).

1.2.1.2 Le ^{213}Bi : radio-isotope α-émetteur

Le ^{213}Bi est obtenu à partir d'un générateur ^{225}Ac (déchet de la dégradation de l' ^{233}U) et il se désintègre en ^{209}Bi métastable en émettant une particule α d'une énergie de 8.35 MeV. En réalité, seul 2% du ^{213}Bi se désintègre en ^{209}Tl en émettant une particule α et 98% se désintègre en ^{213}Po en émettant une particule β^- faisant de ce dernier le réel α-émetteur, mais son temps de demi-vie étant de 4.2 μs , on peut le négliger (Figure 5b).

Les chélates immunoconjugués utilisés pour la complexation et la vectorisation du ^{213}Bi sont le DOTA et ses dérivés mais les meilleurs chélates sont ceux dérivés du DTPA : le CITC-DTPA (acide 6-*para*-isothiocyantobenzyl-diéthylène-triamine-penta-acétique) et le CHX-A''-DTPA (Figure 6).⁷ En effet, la complexation du ^{213}Bi par le DOTA demande une température supérieure à 60 °C, température à laquelle les anticorps se dénaturent. Il faut donc réaliser le radio-marquage avant de coupler à l'anticorps ce qui est incompatible avec le temps de demi-vie du ^{213}Bi , par contre on peut utiliser un autre vecteur. Wild *et al.* ont publié en 2011 une étude réalisée avec le ^{213}Bi -DOTA-PESIN, chélate couplé à un peptide, où le radio-marquage s'est effectué à 95 °C à pH 8.5 avec un rendement de 99%.¹⁶ Par contre la chélation du ^{213}Bi , tout comme pour le ^{212}Bi , par le CHX-A''-DTPA s'effectue à température ambiante. En effet, le radio-marquage du CHX-A''-DTPA couplé à l'HuM195 (anticorps

¹³ K. E. Baidoo, D. E. Milenic, M. W. Brechbiel, *Nucl. Med. Biol.*, **2013**, 40, 592–599.

¹⁴ K. Yong, M. W. Brechbiel, *Dalton Trans.*, **2011**, 40, 6068–6076.

¹⁵ La démétallation s'opère en présence d'acide chlorhydrique concentré.

¹⁶ D. Wild, M. Frischknecht, H. Zhang, A. Morgenstern, F. Bruchertseifer, J. Boisclair, A. Provencher-Bolliger, J.-C. Reubi, H. R. Maecke, *Cancer Res.*, **2011**, 71, 1009–1018.

monoclonal humanisé) s'effectue à température ambiante à pH 4-4.5 avec un rendement d'environ 78%.¹⁷

Au laboratoire un radio-marquage de porphyrines avec du ^{213}Bi a été décrit pour la première fois dans la littérature en 2011.¹⁸ En effet, la porphyrine **4** forme des complexes stables instantanément avec le Pb(II) à température ambiante et avec le Bi(III) à 75°C, ces cinétiques d'insertion sont compatibles avec les temps de demi-vie du ^{212}Pb et du ^{213}Bi qui sont de 10.6 h et de 46 min. Les études de radio-marquage au ^{213}Bi réalisées avec cette porphyrine à pH 7 ont révélé un taux d'incorporation du ^{213}Bi atteignant les 75% à 75°C et 35% à 40°C. Ces résultats, sans précédent avec des porphyrines, sont très encourageants mais ils restent encore à être améliorés pour pouvoir rivaliser avec les ligands déjà développés pour l' α -RIT.

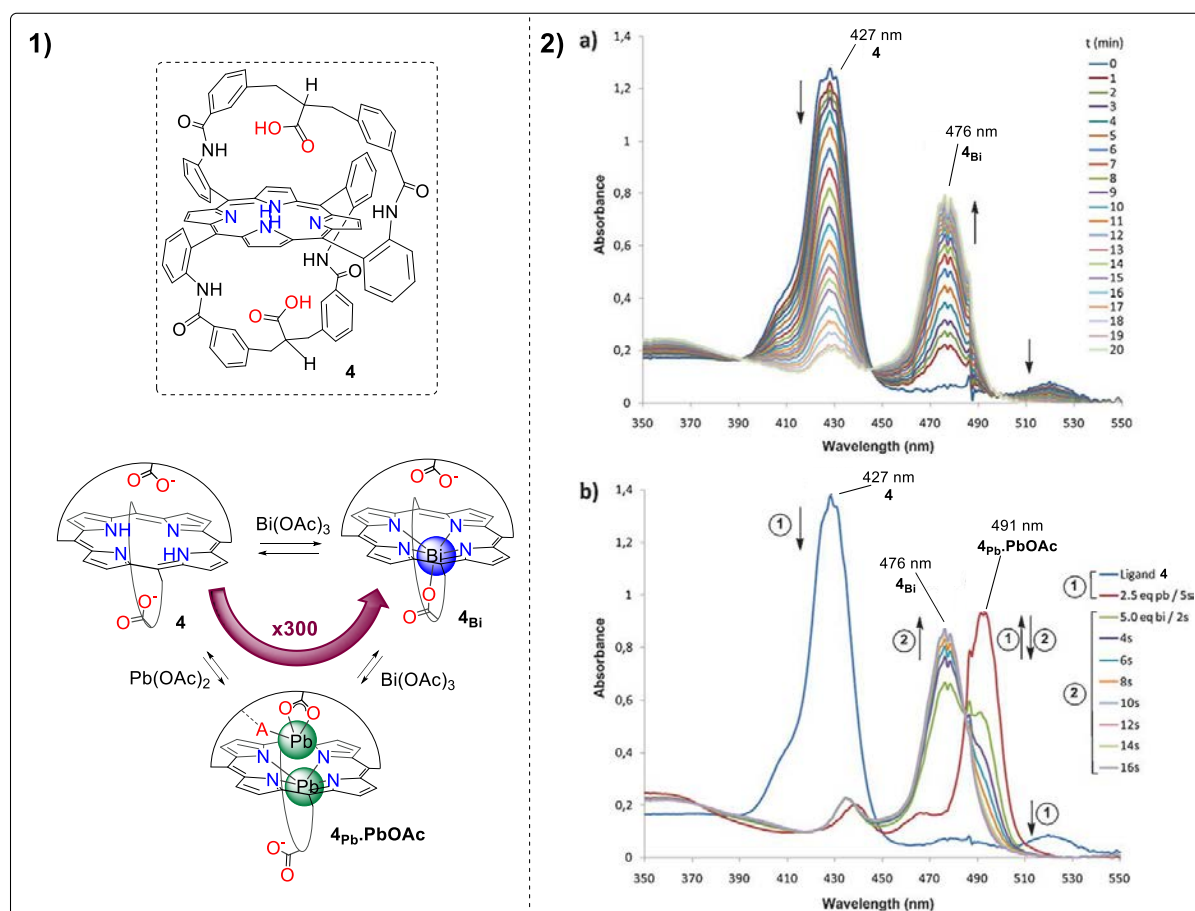


Figure 7. 1) Processus de transmétallation Pb→Bi observé avec la porphyrine bis-anse bis-acide **4**. 2) Etudes de métallation de la porphyrine **4** par du Bi(III) suivies par spectroscopie UV-visible a) Métallation directe : Ajout de 5 éq de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ à la porphyrine **4**. b) Processus de transmétallation : Ajout de 2.5 éq. de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ à la porphyrine **4**, puis ajout de 5 éq. de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Conditions : DMSO, $C_0 = 8 \mu\text{M}$, 5 éq. DIPEA.

Pour tenter d'améliorer ce résultat, nous envisageons d'utiliser un processus mis en évidence avec les cations métalliques « froids ». Il a été prouvé qu'en pré-complexant la porphyrine **4** avec du $\text{Pb}(\text{OAc})_2$, la vitesse d'insertion du Bi(III) était augmentée d'un facteur 300, ceci a été rendu possible

¹⁷ T. K. Nikula, M. R. McDevitt, R. D. Finn, C. Wu, R. W. Kozak, K. Garmestani, M. W. Brechbiel, M. J. Curcio, C. G. Pippin, L. Tiffany-Jones, M. W. Geerlings, C. Apostolidis, R. Molinet, O. A. Gansow, D. A. Scheinberg, *J. Nucl. Med.*, **1999**, *40*, 166–176.

¹⁸ S. Le Gac, B. Najjari, N. Motreff, P. Remaud-Le Saec, A. Faivre-Chauvet, M.-T. Dimanche-Boitrel, A. Morgenstern, F. Bruchertseifer, M. Lachkar, B. Boitrel, *Chem. Comm.*, **2011**, *47*, 8554–8556.

grâce à un phénomène sans précédent de transmetallation Pb→Bi (Figure 7.1). En effet, on peut voir sur la Figure 7.2.a que le complexe **4_{Bi}** est obtenu en environ 20 min, en ajoutant directement des sels de Bi(III) à la porphyrine **4** en solution dans le DMSO en présence de DIPEA et à température ambiante.¹⁹ Par contre, le complexe **4_{Bi}** est obtenu en seulement 16 secondes lorsque l'on passe d'abord par le complexe dinucléaire de plomb dans les mêmes conditions (Figure 7.2.b). Pour expliquer cette accélération de la vitesse d'insertion du Bi(III), il a été supposé que la complexation du Pb(II) par la porphyrine **4** implique une déformation du macrocycle porphyrinique qui favorise l'insertion du Bi(III). Si l'on réussit à transposer ce processus aux isotopes chauds, le ²⁰⁹Pb, isotope fils du ²¹³Bi pourrait donc accroître le taux d'insertion du ²¹³Bi au sein de nos porphyrines.

1.2.2 Les premières études cliniques d'α-radio-immunothérapie utilisant le ²¹²Bi ou le ²¹³Bi

Une étude clinique est actuellement en phase I à l'Université d'Alabama à Birmingham (USA), des patients atteints de cancers intrapéritonéaux HER-2-positifs résistants aux autres thérapies sont traités par le radio-immunoconjugué ²¹²Pb-TCMC-trastuzumab.²⁰ Cette étude incluant des cancers du sein, du péritoine, des ovaires, du pancréas et de l'estomac, évalue la distribution, la pharmacocinétique, l'efficacité anti-tumorale et les doses-limites de toxicité. Les premiers résultats viennent d'être publiés fin 2014, sur 3 patients atteints de cancers des ovaires radio- et chimio-résistants ayant reçu une dose de 7.4 MBq/m², il est apparu que la distribution en dehors de la cavité péritonéale était très faible et que la présence de radioactivité dans les urines était inférieure à 6 %.²¹ Par ailleurs, un suivi sur plus de 6 mois a montré une bonne tolérance de l'agent thérapeutique par les patients. Bien qu'il soit encore trop tôt pour conclure sur l'effet anti-tumoral du ²¹²Pb-TCMC-trastuzumab, cette étude a prouvé le potentiel thérapeutique du générateur *in vivo* de ²¹²Bi.

Trois études cliniques utilisant le ²¹³Bi sont en cours. Des immunoconjugués de ²¹³Bi ont été employés dans des études cliniques de phase I et II pour traiter des lymphomes non-hodgkiniens (LNH), leucémies myéloïdes aiguës (LMA) et des mélanomes malins. L'anticorps humanisé HuM195 ou lintuzumab conjugué au ²¹³Bi a été utilisé pour le traitement de LMA sur 18 patients par Jurcic *et al.* en 2002.⁸ Ceux-ci ont reçu des doses de 10.4 à 37 MBq.kg⁻¹ entraînant d'excellentes réponses sur les cellules cancéreuses, en effet il s'est produit dans 93% et 78% des cas, une baisse de blastes²² circulants et une baisse du pourcentage de blastes dans la moelle osseuse respectivement. Cette étude a donc démontré la faisabilité, la tolérance et l'effet anti-leucémique du ²¹³Bi-HuM195, ce fut la première preuve de concept d'α-RIT chez l'humain. Des études cliniques de phase II ont été poursuivies avec cet agent α-radio-thérapeutique, 31 patients présentant des LMA prématurément diagnostiquées, réfractaires ou en rechute, ont d'abord été traités par chimiothérapie avec de la cytarabine puis avec des doses de ²¹³Bi-HuM195 allant de 18.5 à 46.25 MBq.kg⁻¹.²³ Les résultats sont

¹⁹ La notation **4_M** ou **4^M** correspond à la position du métal lié à la porphyrine en coordination OOP, il peut-être d'un côté ou de l'autre de la porphyrine. En l'occurrence **4_{Bi}** correspond arbitrairement au Bi(III) OOP situé en-dessous du cycle porphyrinique comme cela est représenté dans la Figure 7.

²⁰ Clinicaltrials.gov identifier: NCT01384253

²¹ R. F. Meredith, J. Torgue, M. T. Azure, S. Shen, S. Saddekni, E. Banaga, R. Carlise, P. Bunch, D. Yoder, R. Alvarez, *Cancer Biother. Radiopharm.*, **2014**, 29, 12–17.

²² Les blastes sont des cellules sanguines indifférenciées, ce sont elles qui, en se proliférant de manière aigue, sont à l'origine de la leucémie.

²³ T. L. Rosenblat, M. R. McDevitt, D. A. Mulford, N. Pandit-Taskar, C. R. Divgi, K. S. Panageas, M. L. Heaney, S. Chanel, A. Morgenstern, G. Sgouros, S. M. Larson, D. A. Scheinberg, J. G. Jurcic, *Clin. Cancer Res.*, **2010**, 16, 5303–5311.

remarquables, une réduction significative du nombre de blastes dans la moelle osseuse a été observée chez tous les patients avec un temps de survie médian de 6 mois, mais surtout 6 patients ont présenté une rémission partielle voire complète confirmant l'efficacité thérapeutique du ^{213}Bi -HuM195.

La deuxième étude clinique de phase I a été réalisée sur des LNH, en collaboration entre le German Cancer Research Center, l'Université Heinrich-Heine de Düsseldorf et l'ITU (Institute for Transuranium Elements).²⁴ 9 patients ont reçu des doses de ^{213}Bi -anti-CD20-mAb allant de 555 à 2165 MBq et ni toxicité aigüe, ni toxicité extra-médullaire n'ont été observées.

Les dernières études cliniques sont réalisées avec l'immunoconjugué ^{213}Bi -9.2.27, celui-ci a été utilisé sur des patients atteints de mélanomes métastatiques. Un premier essai clinique a été porté sur 16 patients avec des doses allant de 1.85 à 16.6 MBq directement injectées dans des masses de différentes tailles conduisant à la destruction massive des cellules tumorales tout en épargnant les tissus sains environnants.²⁵ Dans une seconde étude de phase I comprenant 38 patients atteints de mélanomes métastatiques de stade IV, l'effet thérapeutique et la toxicité de l'immunoconjugué ^{213}Bi -9.2.27 ont été évalués après des injections intraveineuses de doses allant de 46 à 925 MBq.²⁶ Cette étude a permis de conclure que la dose de tolérance maximale n'avait jamais été atteinte et qu'une baisse de la croissance des tumeurs a été obtenue dans 40% des cas, avec même 10% de rémission partielle. Tout ceci fait du ^{213}Bi -9.2.27 un bon candidat pour le traitement de cancers métastatiques résistants.

En conclusion, ces différentes études cliniques ont prouvé l'action thérapeutique des chélates immunoconjugués marqués au ^{212}Bi ainsi qu'au ^{213}Bi faisant de l' α -RIT une thérapie anticancéreuse envisageable et applicable. Notons que l'utilisation d'immunoconjugués marqués au ^{213}Bi entraîne une plus faible toxicité qu'avec le ^{212}Bi ou le ^{212}Pb qui forment des complexes avec une plus faible stabilité *in vivo* d'où l'intérêt de développer des chélates toujours plus performants.

1.3 Les anticorps monoclonaux

1.3.1 L'anticorps : définition et fonction

Les anticorps (Ab) ou immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines produites par le système immunitaire en réponse à une exposition à un corps étranger. Ils présentent tous une région variable ou paratope, différente pour chaque anticorps (Fab), dans cette région se trouvent les régions hypervariables ou CDRs (Complementary-Determining Regions) celles-ci sont responsables de la reconnaissance de l'antigène exprimé par le corps étranger. Ils possèdent aussi une région constante (Fc) semblable d'un anticorps à l'autre, permettant le déclenchement d'une cascade d'événements contribuant également à la réaction immunitaire (Figure 8).

Les anticorps ont tous une structure générale commune en forme de Y. Ce sont des molécules symétriques composées de quatre chaînes polypeptidiques identiques deux à deux, reliées entre elles par des ponts disulfures : deux chaînes lourdes de masse totale d'environ 50 kDa et deux chaînes légères de masse totale d'environ 25 kDa (Figure 8).

²⁴ The ITU Annual Report 2004 (EUR 21511 EN) provenant du site <http://itu.jrc.cec.eu.int>

²⁵ B. J. Allen, C. Raja, S. Rizvi, Y. Li, W. Tsui, P. Graham, J. Thompson, R. Reisfeld, J. Kearsley, A. Morgenstern, C. Apostolidis, *Cancer Biol. Ther.*, **2005**, 4, 1318–1324.

²⁶ B. J. Allen, A. A. Singla, S. M. Rizvi, P. Graham, C. Apostolidis, A. Morgenstern, *Immunotherapy*, **2011**, 3, 1041–1050.

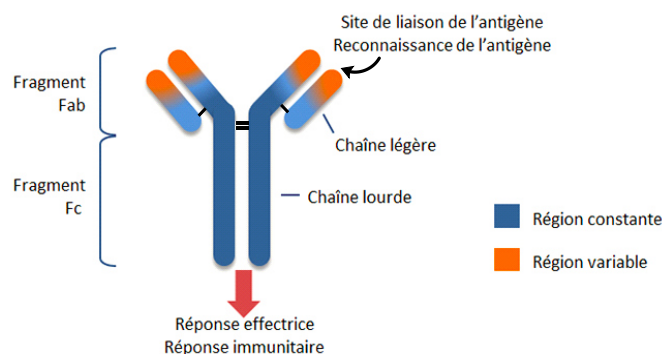


Figure 8. Structure générale d'une immunoglobuline (Image modifiée du site <http://innate-pharma.com/fr/science-et-technologie/technologie-reference-anticorps-mono-clonaux>)

La fonction d'une Ig est de reconnaître un antigène étranger afin de permettre sa destruction. Ceci est rendu possible grâce à leurs paratopes qui reconnaissent spécifiquement une partie précise de l'antigène, l'épitope. Lorsqu'une Ig reconnaît un épitope, les lymphocytes B codant pour cet Ig spécifique vont se reproduire afin de la synthétiser en grande quantité. Mais à la surface de l'antigène un grand nombre d'épitopes sont exprimés, cela conduit donc à la production d'un mélange d'anticorps monoclonaux (mAb) chacun spécifique d'un épitope de l'antigène, ce mélange est appelé sérum polyclonal. Cela permet d'assurer une réponse immunitaire efficace conduisant à la phagocytose des antigènes, à l'apoptose des cellules infectées ou à la lyse des cellules infectées par des cellules secondaires effectrices (cellules T, cellules NK [Natural Killer],...).

1.3.2 Les anticorps monoclonaux : de l'anticorps murins à l'anticorps humains

En RIT, les anticorps utilisés sont des mAbs, il en existe 4 types: murins, « chimériques », « humanisés » ou humains.²⁷ Les premiers mAbs synthétisés sont les murins mais leur utilisation en milieu médical est vite devenue limitée puisqu'elle provoque l'induction d'anticorps humains anti-murins (HAMA) et réduit donc l'action des mAbs. Les anticorps « chimériques » furent ainsi produits, ils ont leur partie constante humaine et leur partie variable murine. Ces mAbs induisent moins de réponse immunitaire mais celle-ci est toujours possible étant donné que les mAbs « chimériques » sont à 30% murins. Les mAbs « humanisés » ne sont murins qu'au niveau des CDRs ce qui ne représente que 7% de l'anticorps. Ils sont donc sensiblement moins immunogènes mais l'affinité de ceux-ci pour leur cible est réduite à cause d'un changement de conformations des CDRs murins induit par le contact de ces derniers avec les régions humaines de l'anticorps. Afin de parer ce problème des mAbs entièrement humains ont été produits au cours des deux dernières décennies, cependant ils ne sont pas parfaitement identiques à ceux codés par le génome humain et la formation d'anticorps humains anti-humains (HAHA) est donc possible bien qu'elle soit plus rare.

1.3.3 Les anticorps monoclonaux en radiothérapie

1.3.3.1 Les méthodes de radio-marquage

Les anticorps étant composés de séquences d'acides aminés, ils détiennent de nombreuses fonctions réactives utiles pour l'introduction de radionucléides. Mis à part les radioisotopes de l'iode

²⁷ A. F. Ochsenbein, *Forum Med Suisse*, **2008**, 8, 140–143.

qui sont capables de directement se lier aux tyrosines de l'anticorps par substitution aromatique électrophile, les radioéléments requièrent l'utilisation de ligands bifonctionnels (BFC). Ce sont des ligands avec un site de fixation pour le radioisotope et un site de liaison permettant de se lier à l'anticorps de façon covalente grâce aux fonctions réactives de ce dernier, généralement des amines, des thiols ou d'autres fonctions obtenues par réaction chimique (Tableau 2).

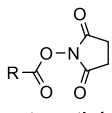
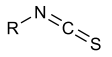

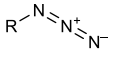




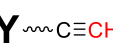

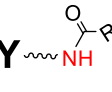
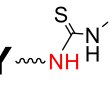

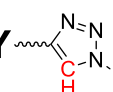

Chélate BFC	 ester activé	 isothiocyanate	 maléimide	 azoture	 alcyne
Anticorps					
Liaison obtenue					

Tableau 2. Les fonctions utilisées pour le couplage sur anticorps

Il existe deux techniques de radio-marquage des anticorps, la première nommée marquage direct, consiste à coupler le ligand BFC au mAb avant le radio-marquage. Ainsi le radioisotope se fixera directement sur l'anticorps couplé. La deuxième technique est utilisée quand les conditions optimales de radio-marquage sont trop drastiques pour l'anticorps (haute température, pH, solvants organiques). Le radionucléide est fixé sur le ligand BFC et le complexe ainsi formé est ensuite couplé à l'anticorps, c'est donc un marquage indirect. Bien que cette technique ait l'avantage de préserver l'anticorps, elle est beaucoup plus longue et ne pourra donc pas être appliquée pour le ^{212}Bi ou le ^{213}Bi qui ont des temps de demi-vie très courts.

1.3.3.2 Le ciblage des cellules cancéreuses

Pour rendre possible une application en α -RIT, il faut pouvoir cibler les cellules tumorales très spécifiquement grâce à la reconnaissance d'antigènes présents sur leur surface. L'efficacité du ciblage dépend de plusieurs critères :

- La densité des antigènes et leur accessibilité
- La spécificité de l'anticorps pour l'antigène doit être très élevée
- L'antigène visé ne doit être exprimé que par les cellules tumorales ou du moins surexprimé par celles-ci

Deux techniques de ciblage ont été développées, le ciblage direct et le préciblage.

a. Le ciblage direct

Cette méthode est la plus ancienne, c'est aussi la plus simple. Il s'agit d'injecter l'anticorps déjà radio-marqué directement dans la tumeur ou par voie intra-veineuse, une partie de celui-ci ira jusqu'aux cellules cancéreuses et le reste sera évacué de l'organisme par les voies excrétrices. L'inconvénient de cette méthode est l'irradiation des tissus sains rencontrés pendant le trajet du radio-immunoconjugué, celui-ci ayant une cinétique lente. D'autres techniques de ciblage en plusieurs temps ont donc vu le jour afin de parer à ce problème.

b. Les méthodes de préciblage

Le principe de préciblage consiste à d'abord administrer un anticorps non radio-marqué ayant un site de fixation pour une plus petite molécule qui elle sera radio-marquée et sera injectée dans un second temps, lorsque le taux de mAbs circulants sera au minimum. Cette petite molécule par sa taille diffuse plus rapidement vers son anticorps cible déjà fixé à la cellule tumorale ou est vite excrétée, réduisant ainsi considérablement l'irradiation des tissus sains.

Il existe deux approches différentes. La première s'appuie sur la forte affinité de la biotine (vitamine B8) pour l'avidine (protéine trouvée dans le blanc d'œuf) ou pour la streptavidine (protéine de la bactérie *Streptomyces avidinii*). L'anticorps couplé à la (strept)avidine est injecté, puis dans un second temps on injecte la biotine marquée, l'inverse est également possible.²⁸

La deuxième approche est l'AES (Affinity Enhancement System), elle repose sur l'injection dans un premier temps d'un anticorps bispécifique comportant deux régions variables différentes, l'une est spécifique de l'épitope de l'antigène tumoral et l'autre de l'haptène radio-marqué qui sera injecté dans un deuxième temps (Figure 9).²⁹ L'haptène, est un élément constitutif d'un antigène incapable d'induire une réponse immunitaire mais il est spécifique de cette antigène donc il sera reconnu par les anticorps anti-antigène. Pour que cette méthode soit efficace, l'anticorps bispécifique circulant doit être facilement excrété, sans cela l'haptène radio-marqué sera distribué dans tout l'organisme et non pas spécifiquement dans la tumeur. En utilisant un haptène bivalent, la stabilité des complexes formés sera amplifiée car l'haptène pourra se fixer à deux anticorps ancrés à l'antigène. Cette technique est prometteuse autant dans le diagnostic que dans le traitement des cancers.

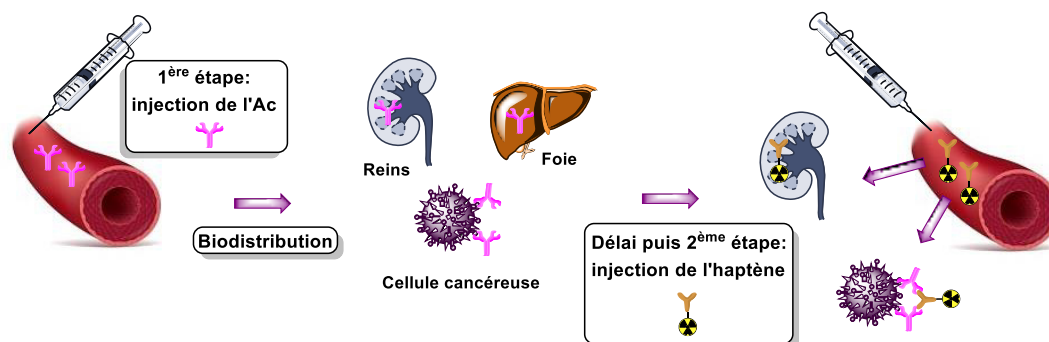


Figure 9. Les différentes étapes de la technique AES

2 Les porphyrines et leurs applications

A l'origine, les métalloporphyrines sont présentes naturellement et le plus fréquemment sous forme d'hème (porphyrines de fer) dans plusieurs systèmes biologiques responsables du transport, du stockage, de l'activation du dioxygène ainsi que de sa réduction catalytique. On les retrouve donc dans l'hémoglobine (Hb), la myoglobine (Mb), les cytochromes P450 ou encore la cytochrome c oxydase (CcO).³⁰

²⁸ D. J. Hnatowich, B. Fritz, F. Virzi, G. Mardirossian, M. Rusckowski, *Nucl. Med. Biol.*, **1993**, 20, 189–195.

²⁹ C. Chang, R. M. Sharkey, E. A. Rossi, H. Karacay, W. McBride, H. J. Hansen, J.-F. Chatal, J. Barbet, D. M. Goldenberg, *Molecular Cancer Therapeutics*, **2002**, 1, 553–563.

³⁰ D. Dolphin, *The Porphyrins*; Ed.; Academic Press: New York, **1979**; Vol. 7.

De nombreuses et diverses porphyrines synthétiques ont été réalisées depuis la fin des années 30 jusqu'aujourd'hui. Les propriétés chimiques et physiques de ces porphyrines synthétiques leur permettent d'avoir des applications dans différents domaines tels que la catalyse, l'électronique, la thérapie, l'optique ou même en conversion d'énergie solaire.

Au laboratoire, la nouvelle famille de porphyrines à anse(s) avec acide(s) carboxylique(s) suspendu(s) a présenté des propriétés de métallation du Bi(III) et du Pb(II) permettant d'envisager une application en α -RIT. De plus en étudiant les complexes métalliques formés avec ces porphyrines, des dynamiques d'ions métalliques sans précédent ont été mises en évidence ouvrant ainsi la voie vers une nouvelle chimie supramoléculaire de coordination.

Cette partie traitera des généralités des porphyrines ainsi que d'un état de l'art de leur chimie de coordination et de leurs applications en chimie supramoléculaire de coordination.

2.1 Les porphyrines : généralités

2.1.1 Définition

Une porphyrine est un macrocycle composé de 4 noyaux pyrroliques reliés entre eux par des ponts méthène (Figure 10). Les porphyrines sont des systèmes conjugués composés de 22 électrons π mais seuls 18 électrons sont impliqués dans l'aromaticité. Celle-ci leur confère une grande stabilité thermodynamique et également une forte absorption dans le domaine du visible responsable de leur couleur intense.

Ce sont également des chélates, en effet, elles sont capables d'accueillir en leur sein pratiquement tous les ions métalliques conduisant ainsi à un complexe où le métal se retrouve lié aux quatre atomes d'azote du macrocycle.

Dans la nomenclature des porphyrines il existe 3 types de position caractéristiques : les positions *méso*, α -pyrroliques et β -pyrroliques mais seules les positions *méso* et β -pyrroliques sont fonctionnalisables : 4 positions *méso* en 5, 10, 15 et 20 ; 8 positions β en 2, 3, 7, 8, 12, 13, 17 et 18.

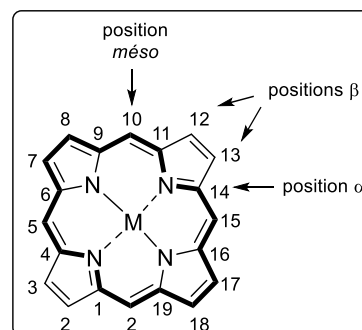


Figure 10. Structure des porphyrines. En trait plein sont représentées les liaisons impliquées dans l'aromaticité

2.1.2 Spectroscopie UV-visible

La forte conjugaison du macrocycle porphyrinique est responsable de leur couleur intense, d'où l'origine de leur nom qui provient du mot grec *porphura* signifiant pourpre. Les porphyrines absorbent dans le domaine du visible et du proche UV et présentent un spectre UV très caractéristique (Figure 11a). Celui-ci se compose d'une bande d'absorption très intense ($\epsilon > 100000 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) entre 390 et 430 nm (proche UV) nommée bande de Soret ou bande B, et de quatre bandes de plus faible intensité dans le visible entre 500 et 680 nm, ce sont les bandes Q. Ces bandes sont le résultat de transitions $\pi \rightarrow \pi^*$.

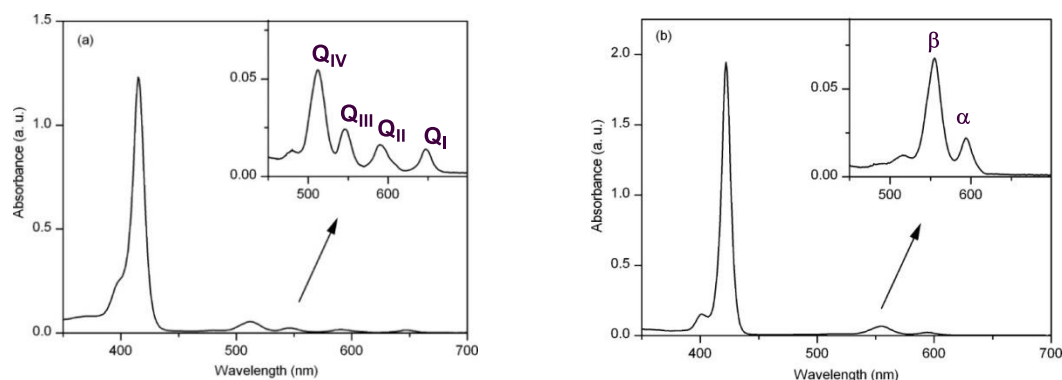


Figure 11. a) Spectre UV-visible d'une porphyrine base libre. b) Spectre UV-visible d'une porphyrine métallée.

Le nombre de bandes Q et leur intensité dépend de la symétrie de la molécule, cette zone varie donc en fonction de la nature et de la position des substituants sur le macrocycle.³¹ Ces bandes, numérotées de I à IV en partant des énergies les plus basses, voient donc leur intensité varier menant à quatre allures de spectres : *étio*, *rhodo*, *oxorhodo* et *phyllo* (Figure 12a).³² Le type de spectre le plus souvent rencontré est *étio*, il correspond à des porphyrines β -substituées par au moins 6 groupements ou à des *méso*-arylporphyrines. Les porphyrines substituées en *méso* et en β par des groupements saturés, comme des chaînes alkyles par exemple, sont majoritairement de type *phyllo*. Les spectres de type *rhodo* correspondent à des porphyrines portant des substituants riches en électrons π en positions β -pyrroliques alors que celles portant ces mêmes substituants sur deux pyrroles opposés conduisent à un spectre de type *oxorhodo*.

Lorsque la porphyrine est métallée ou protonée, le profil du spectre d'absorption change, la bande de Soret est toujours présente mais le nombre de bandes Q n'est plus que de deux, et elles sont appelées α et β (Figure 11b). Leur intensité dépend de la nature du métal, lorsque celui-ci se trouve dans le plan de la porphyrine et forme un complexe stable avec la porphyrine le rapport α/β est supérieur à 1 par exemple avec le Ni^{2+} ou le Zn^{2+} . Au contraire, si le métal peut facilement être décomplexé le rapport α/β devient inférieur à 1 comme c'est le cas avec le Cd^{2+} (Figure 12b).

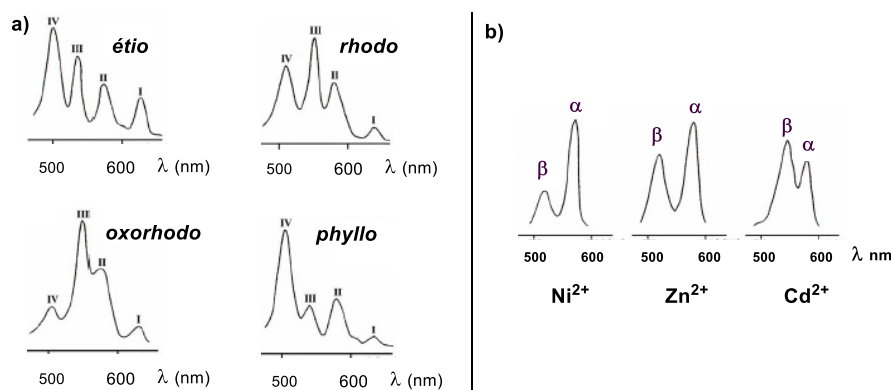


Figure 12. a) Les quatre principaux types de spectre d'absorption de porphyrines base libre. b) Bandes Q de spectres d'absorption de porphyrines métallées avec du Ni^{2+} , du Zn^{2+} et du Cd^{2+} .

2.1.3 Spectroscopie RMN ^1H

³¹ H. Fischer, H. Orth, *Die Chemie des Pyrrols*, 1934-1940, vol. I-III.

³² H. B. F. Dixon, A. Cornish-Bowden, C. Liebecq, K. L. Loening, *Pure Appl. Chem.*, 1987, 59, 779–832.

Les porphyrines présentent également un spectre RMN ^1H très caractéristique qui est dû à leur aromaticité. Le champ magnétique imposé par l'appareil génère un courant de cycle induisant un cône d'anisotropie magnétique (Figure 13). Celui-ci affecte tous les protons du macrocycle, les protons NH des pyrroles se trouvant à l'intérieur du cône sont donc fortement blindés vers -2.5 ppm alors que ceux qui se situent aux extrémités, tels que les protons β -pyrroliques sont déblindés vers 9 ppm.

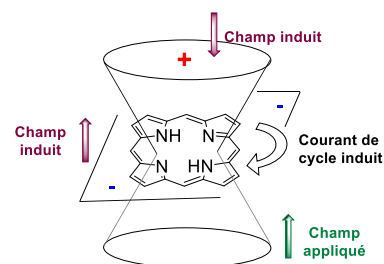


Figure 13. Cône d'anisotropie magnétique des porphyrines

2.1.4 Structure radiocristallographique

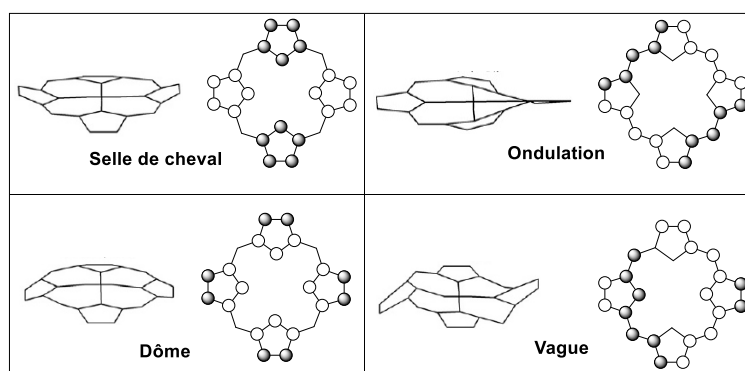


Figure 14. Distorsions possibles d'une porphyrine. Les cercles noirs et blancs représentent les déplacements opposés par rapport au plan de la porphyrine.

Les métalloporphyrines ont une tendance à cristalliser, elles peuvent se retrouver dans plusieurs conformations dépendantes de l'empilement dans le cristal, de la nature et de la position des substituants, de la nature de l'ion métallique et également du solvant et potentiels ligands axiaux. Les 4 sortes de distorsion du macrocycle porphyrinique les plus rencontrées sont décrites dans la Figure 14 : la selle de cheval, le dôme, l'ondulation et la vague.

2.1.5 Stratégies de synthèse des porphyrines

Les porphyrines à anses proviennent de la fonctionnalisation de *méso*-tetraarylporphyrines, synthons de départ, soit ces porphyrines comportent quatre substituants *méso* identiques (A_4) pour mener aux porphyrines bis-anses, soit elles comportent deux substituants différents en position *trans* (*trans*- A_2B_2) pour les porphyrines à mono-anse. C'est donc sur la synthèse de ces deux types de *méso*-tetraarylporphyrines que nous allons nous pencher.

Dès 1935, les premières *méso*-tétraarylporphyrines ont été synthétisées par Rothmund³³ à partir d'aldéhyde et de pyrrole avec des rendements très faibles. Par exemple la *méso*-tétraphénylporphyrine (TPP) est obtenue avec un rendement voisin de 5% en chauffant dans la pyridine à 220°C le benzaldéhyde et le pyrrole dans un ballon scellé (Schéma 2). Plus tard, Dorough *et al.* ont observé qu'en ajoutant du $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ aux conditions de Rothmund, il était possible de doubler le rendement atteignant ainsi les 11%.³⁴ Mais le vrai progrès est survenu en 1967 quand Adler et

³³ P. Rothmund, *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, 57, 2010–2011.

³⁴ R. H. Ball, G. D. Dorough, M. Calvin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 68, 2278–2281.

Longo ont pu obtenir des rendements supérieurs à 20% en condensant un ou plusieurs aldéhydes sur le pyrrole dans l'acide propanoïque à reflux mais à l'air libre cette fois, le dioxygène servant d'oxydant (Schéma 2).³⁵

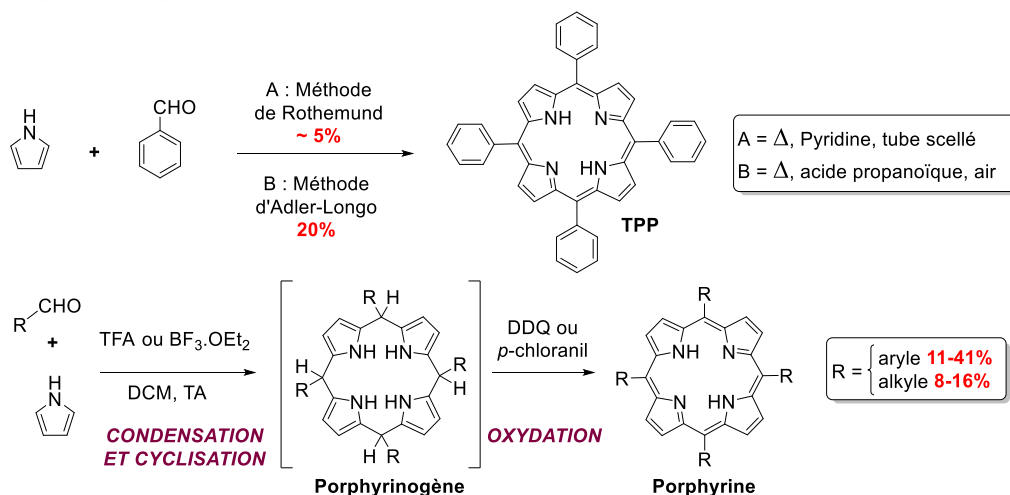


Schéma 2. Voies de synthèses des méso-tetraarylporphyrines.

Au milieu des années 80, Lindsey a développé une nouvelle méthode de synthèse utilisant des conditions plus douces.³⁶ Celle-ci s'appuie sur l'utilisation d'un catalyseur acide, soit un acide de Brønsted (acide trifluoroacétique ou TFA), soit un acide de Lewis (BF₃.OEt₂) en absence d'oxygène à température ambiante (Schéma 2). Il se forme alors un porphyrinogène qui est oxydé *in situ* par la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) ou le *p*-chloranil pour donner la porphyrine désirée. Avec cette méthode, la TPP est obtenue avec un rendement de 41%, néanmoins cette méthode est très sensible et dépend de plusieurs facteurs tels que la concentration, le temps de réaction, la nature du solvant, du groupement R et de celle du catalyseur. Ces facteurs ont été minutieusement étudiés et optimisés par Lindsey et ses collaborateurs des années 1990 à 2000³⁷ :

- Le premier facteur limitant est le temps de réaction, en effet le pourcentage de porphyrinogène en solution atteint son maximum au bout d'environ 1h30 puis décroît avec le temps. L'ajout de l'oxydant doit donc avoir lieu au bout de ce temps précis.
- La concentration des réactifs et du catalyseur acide ont également une grande influence sur le rendement de la réaction. Dans la première étape de synthèse au moment de la condensation deux phénomènes sont en compétition, la polymérisation et la cyclisation. Lindsey a démontré que la polymérisation croît avec la concentration des réactifs (> 20 mM) mais si cette dernière est trop faible (= 1 mM), il n'y a pas de condensation, la concentration optimale des réactifs a donc été fixée à 10 mM et celle du catalyseur à 1 mM pour le BF₃.OEt₂ et 20 mM pour le TFA.
- Le rendement dépend également de la nature de l'acide utilisé, en variant uniquement ce facteur le rendement de la réaction peut aller de 5% en utilisant le SnF₄ à 58% avec un mélange BF₃.OEt₂/NaCl (1:250).³⁸
- De même, la nature du groupement R porté par l'aldéhyde influe sensiblement le rendement de formation de la porphyrine, le meilleur rendement étant obtenu avec des groupements aryle (11-41%) plutôt qu'avec des groupements alkyle (8-16%). Les groupements aryle les plus électro-

³⁵ A. D. Adler, F. R. Longo, J. D. Finarelli, *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 476–481.

³⁶ J. S. Lindsey, H. C. Hsu, I. C. Shreiman, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4969–4970.

³⁷ G. R. Geier III, J. S. Lindsey, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, 677–686.

³⁸ G. R. Geier III, Y. Ciringh, F. Li, D. M. Haynes, J. S. Lindsey, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1745–1748.

donneurs (*p*-MeO ou *p*-EtO-phényle) conduisent à de meilleurs rendements que les groupements électro-déficients (C₆F₄ ou C₆F₅), par contre la réouverture du porphyrinogène est facilitée ce qui réduit le rendement de formation de la porphyrine désirée (Schéma 3). Ces échanges ont été prouvés par réactions croisées entre deux porphyrinogènes différents, en partant d'un ratio environ 1:1 on observe après 2h d'agitation la formation de 4 nouvelles porphyrines témoignant ainsi de la réouverture du macrocycle par acidolyse puis d'une recombinaison de celui-ci avec un autre aldéhyde (Schéma 3).³⁹ Ce phénomène est communément appelé le « scrambling », il est responsable de la baisse du rendement de réaction.

- De plus, le rendement est encore diminué par la formation d'autres macrocycles plus étendus dont les hexaphyrines, macrocycles à 6 pyrroles qui sont les produits majoritaires de la réaction mais il se forme également des pentaphyrines, octaphyrines, porphyrines N-confused,...

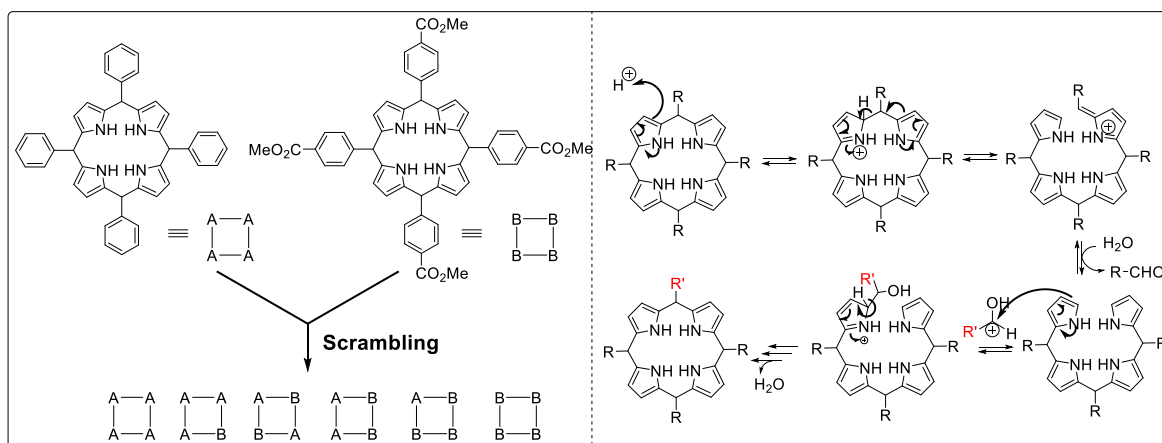


Schéma 3. Phénomène de « scrambling » observé pendant la synthèse des *méso*-porphyrines.

Cette méthode est excellente pour obtenir des *méso*-tetra-arylporphyrines A₄ où tous les groupements en positions *méso* sont identiques et pour obtenir les tétra-arylporphyrines comportant de deux à 4 groupements différents en positions *méso*, il est possible d'ajouter les différents aldéhydes en quantité statistique. Par exemple, pour obtenir la porphyrine A₃B, on peut mélanger 3 équivalents d'aldéhyde A-CHO et 1 équivalent de B-CHO, mais cette technique est peu efficace, car en plus de tous les produits secondaires non désirés (hexaphyrines, octaphyrines,...), les 6 différentes porphyrines possibles sont formées (Schéma 3). Dans le but d'obtenir spécifiquement chaque tétra-arylporphyrine avec un rendement acceptable, il existe d'autres méthodes de synthèse.⁴⁰

La porphyrine hétéro-*méso*-substituée la plus simple à synthétiser est la *trans*-A₂B₂, elle est obtenue grâce à la méthode de MacDonald.⁴¹ La première étape est la condensation d'un aldéhyde avec du pyrrole en présence d'un acide pour former un dipyrrométhane, ensuite lui-même est condensé à un deuxième aldéhyde en milieu acide pour conduire au porphyrinogène puis à la porphyrine après l'ajout de DDQ avec un rendement allant de 10 à 30% (Schéma 4). Cette méthode permet l'accès à de nombreuses *méso*-tetra-arylporphyrines *trans*-A₂B₂, mais elle nécessite, tout comme la méthode de Lindsey, de travailler en solution très diluée et la formation de porphyrines non désirées par scrambling rend les purifications périlleuses diminuant considérablement le rendement de la porphyrine *trans*-A₂B₂ visée. Lindsey a longtemps étudié le phénomène de

³⁹ J. S. Lindsey, I. C. Schreiman, H. C. Hsu, P. C. Kearney, A. M. Marguerettaz, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 827–836.

⁴⁰ J. S. Lindsey, *Acc. Chem. Res.*, **2010**, 43, 300–311.

⁴¹ G. P. Arsenault, E. Bullock, S. F. MacDonald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 4384–4389.

scrambling afin de le comprendre et donc de l'éviter ou du moins de le minimiser.^{42,43} Il a fait varier les paramètres limitants (concentration, nature de l'acide, nature du solvant, nature de l'aldéhyde et nature du dipyrrométhane) afin d'en ressortir une tendance. Les conclusions de ces études sont les suivantes, il est impossible de contrôler l'acidolyse, première étape du scrambling, seule l'étape de recombinaisons des oligomères peut être maîtrisée en utilisant des dipyrrométhanes encombrés portant surtout des groupements aryl *ortho*-disubstitués. Avec ces dipyrrométhanes là, aucun ou peu de scrambling est observé. Les conditions optimisées de non-scrambling établies sont donc l'utilisation du dipyrrométhane avec le groupement A étant un groupement encombré (aryl avec de préférence des groupements électro-donneurs en position *mé*ta) et d'un arylaldéhyde à 10 mM chacun en présence de 1.8 équivalent de TFA dans le DCM non distillé mais dégazé à l'argon et à température ambiante (Schéma 4). Ces conditions mènent à des rendements compris entre 14 et 48% en fonction des aldéhydes et des dipyrrométhanes employés. Au laboratoire, cette méthode est utilisée pour synthétiser les porphyrines mono-anses.

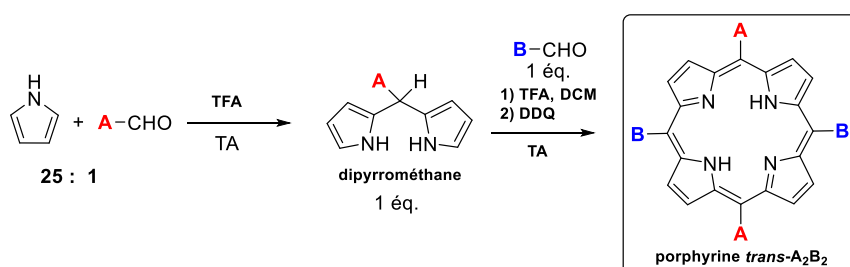


Schéma 4. Synthèse de *mé*so-tetra-arylporphyrines *trans*-A₂B₂ par la méthode de Macdonald.

2.1.6 Synthèse des synthons de départ des porphyrines bis-anses développées au laboratoire

Les porphyrines bis-anses développées au sein du laboratoire ont pour synthon de départ la tétrakis-*ortho*-aminophénylporphyrine (TAPP). Cette porphyrine est le synthon de départ de prédilection pour la plupart des porphyrines fonctionnalisées (cf Chapitre 1.2.2.3, p 42 : porphyrines « picket-fence » et « pocket » de Collman, porphyrines « bis-handle » de Rose). La synthèse de la **TAPP** a été décrite par Collman en 1975, elle s'effectue en deux étapes (Schéma 5), tout d'abord la condensation d'un équivalent d'*ortho*-nitrobenzaldéhyde et d'un équivalent de pyrrole dans l'acide acétique à reflux pour conduire à la cristallisation de la tétra-nitrophénylporphyrine (TNPP).⁴⁴ Après simple filtration de la **TNPP**, celle-ci est mise en solution dans de l'acide chlorhydrique 12 M en présence de chlorure d'étain à température ambiante afin de réduire les fonctions nitro et d'obtenir les quatre atropoisomères de la **TAPP** avec un rendement global de 30%.

⁴² B. J. Littler, Y. Ciringh, J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 2864-2872.

⁴³ G. R. Geier III, B. J. Littler, J. S. Lindsey, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, 701-711.

⁴⁴ J. P. Collman, R. R. Gagne, C. A. Reed, T. R. Halbert, G. Lang, W. T. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 1427-1439.

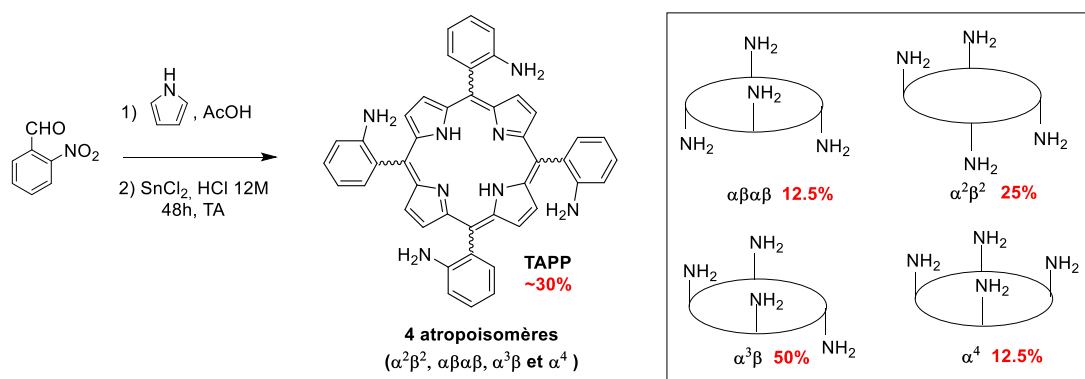
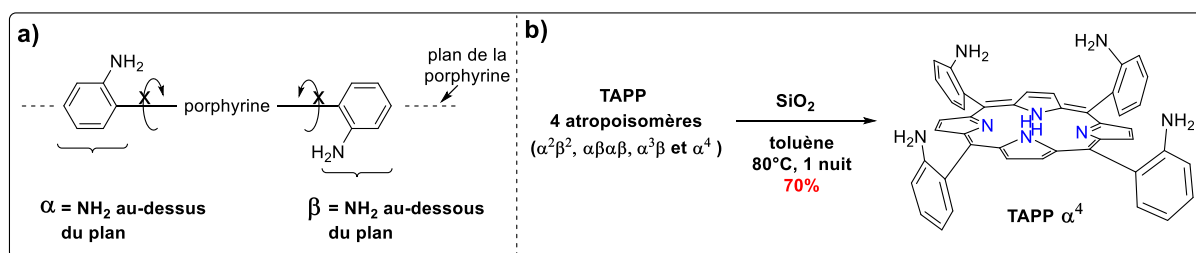


Schéma 5. Synthèse du synthon de départ des porphyrines bis-anes développées au laboratoire : la TAPP.

Une définition de l'atropoisométrie doit être apportée, il s'agit d'une isométrie axiale résultant d'un blocage de la rotation autour d'une liaison simple causé par un encombrement stérique, les atropoisomères sont donc des rotamères. Dans la **TAPP**, la présence de groupements amino en position *ortho* des groupements phényle empêche la libre rotation de l'aryle autour de la liaison simple (Figure 15a). La barrière énergétique n'étant pas atteinte à température ambiante, les différents atropoisomères de la **TAPP** sont donc isolables et ils sont nommés en fonction de la position des groupements amino par rapport au plan de la porphyrine. En effet, les groupements au-dessus du plan seront en position α et ceux situés au-dessous seront en position β (Figure 15a), ainsi les 4 atropoisomères possibles de la **TAPP** sont nommés α^4 , $\alpha^3\beta$, $\alpha^2\beta^2$ et $\alpha\beta\alpha\beta$, ils sont obtenus en proportion statistique : 12.5%, 50%, 25% et 12.5% respectivement (Schéma 5).

Figure 15. a) Notation des atropoisomères. b) Atropoisomérisation de la TAPP sur gel de silice décrite par Lindsey.⁴⁶

Au laboratoire, il existe deux catégories de porphyrines bis-anes, les porphyrines « pearl oyster-like » dont les anses sont formées en *cis* en positions *méso* 5-10 et 15-20, et les porphyrines « strapped » dont les anses sont cyclisées en *trans* en positions *méso* 5-15 et 10-20 (Schéma 6). Ces deux types de porphyrines sont obtenus à partir d'atropoisomères différents de la **TAPP**, en effet, les porphyrines « pearl oyster-like » **1** et **2** sont issues de la **TAPP $\alpha^2\beta^2$** et en théorie les porphyrines « strapped » **3** et **4** proviennent de la **TAPP $\alpha\beta\alpha\beta$** (Schéma 6).⁴⁵ Mais cette dernière ne représente que 12.5% du mélange de **TAPP** et pour augmenter le rendement global de synthèse des porphyrines **3** et **4**, une autre stratégie de synthèse, décrite dans le Chapitre 2, a été mise au point en partant de la **TAPP α^4** . Cette dernière représente également 12.5% du mélange de **TAPP** néanmoins il est possible d'atteindre les 70% en réalisant une atropoisomérisation dans des conditions spécifiques. Cette méthode a été décrite par Lindsey en 1980, il s'agit de la conversion des atropoisomères de la **TAPP $\alpha^3\beta$, $\alpha^2\beta^2$ et $\alpha\beta\alpha\beta$** en α^4 en plaçant le mélange dans le toluène à 80 °C en présence silice et en absence de dioxygène (Figure 15b).⁴⁶ En effet, les quatre atropoisomères étant en équilibre et la

⁴⁵ Z. Halime, S. Balieu, M. Lachkar, T. Roisnel, P. Richard, B. Boitrel, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1207–1215.⁴⁶ J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 5215.

TAPP α^4 ayant plus d'affinité pour la silice, il suffit de chauffer, afin de passer la barrière énergétique, pour que l'équilibre soit déplacé vers la formation de la **TAPP α^4** . Le choix du solvant est déterminant dans cette méthode, il est nécessaire d'utiliser un solvant apolaire tel que le toluène plutôt qu'un solvant polaire chloré, dans le but d'obtenir une interaction silice-porphyrine la plus stable possible. Cette technique est applicable à grande échelle (dizaine de gramme) ce qui réduit le problème du faible rendement de formation du synthon de départ.

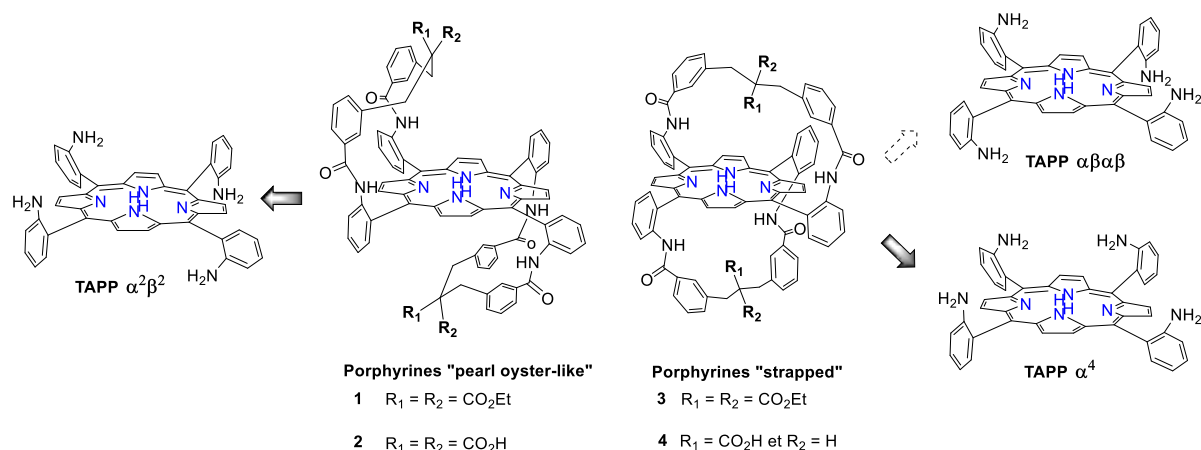


Schéma 6. Synthons de départ des porphyrines bis-anses développées au laboratoire.

2.2 Les porphyrines en chimie de coordination

La métallation des porphyrines peut se produire à température ambiante mais le plus souvent elle nécessite de hautes températures. La nature de l'ion métallique peut changer radicalement les propriétés de celle-ci (Fe pour l'hémoglobine, Co pour la vitamine B12 et Mg pour la chlorophylle). Les porphyrines sont des ligands tétradentes grâce à leurs quatre atomes d'azote qui pointent vers l'intérieur du macrocycle, elles sont donc capables d'accueillir un grand nombre d'ions métalliques, non-métalliques, ainsi que certains lanthanides et actinides (Tableau 3).⁴⁷

⁴⁷ a) P. Hambright, *Coord. Chem. Rev.*, **1971**, 6, 247–268. b) A. S. De Sousa, M. A. Fernandes, W. Nxumalo, J. L. Balderson, T. Jęfcić, I. Cukrowski, H. M. Marques, *J. Mol. Structure*, **2008**, 872, 47–55. c) V. Andrushchenko, D. Padula, E. Zhivotova, S. Yamamoto, P. Bour, *Chirality*, **2014**, 26, 655–662. d) D. B. Boylan, M. Calvin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 5472–5473. e) J. P. Collman, R. Boulatov, G. B. Jaméson, V. Narang, *Inorg. Chem.*, **2002**, 41, 416–420. f) J. E. Anderson, Y. H. Liu, R. Guillard, J. M. Barbe, K. M. Kadish, *Inorg. Chem.*, **1986**, 25, 3786–3791. g) G. Nandi, S. Sarkar, *Inorg. Chem.*, **2012**, 51, 6412–6420. h) S. Ryu, J. Kim, H. Yeo, K. Kim, *Inorganica Chimica Acta*, **1995**, 228, 233–236. i) D. Y. Dawson, H. Brand, J. Arnold, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 9797–9798. j) A. J. Lawrence, J. R. Thornback, *Inorganica Chimica Acta*, **1988**, 141, 165–166. k) N. G. Bichan, E. Yu. Tyulyaeva, I. A. Khodov, T. N. Lomova, *J. Mol. Structure*, **2014**, 1061, 82–89. l) F. R. Hopf, T. P. O'Brien, W. R. Scheidt, D. G. Whitten, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 277–281. m) W. Satoh, R. Nadano, G. Yamamoto, Y. Yamamoto, K. Akiba, *Organometallics*, **1997**, 16, 3664–3671. n) H. Dehghani, M. Shaterian, *Inorganica Chimica Acta*, **2009**, 362, 2868–2871. o) Y. Li, J.-S. Huang, G.-B. Xu, N. Zhu, Z.-Y. Zhou, C.-M. Che, K.-Y. Wong, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 3486–3502. p) B. J. Anding, A. Ellern, L. K. Woo, *Organometallics*, **2014**, 33, 2219–2229. q) D. S. Grubisha, I. A. Guzei, N. Al-Salim, P. D. W. Boyd, P. J. Brothers, L. K. Woo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 4743–4745. r) E. M. Davoras, C. A. Spyroulias, E. Mikros, A. C. Coutsolelos, *Inorg. Chem.*, **1994**, 33, 3430–3434. s) S. George, S. Lipstman, I. Goldberg, *Crystal Growth & Design*, **2006**, 6, 2651–2654. t) S. Radzki, P. Krausz, S. Gaspard, C. Giannotti, *Inorganica Chimica Acta*, **1987**, 138, 139–143. u) X.-J. Zhu, T. Zhang, S. Zhao, W.-K. Wong, W.-Y. Wong, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2011**, 3314–3320. v) K. M. Kadish, G. Moninot, Y. Hu, D. Dubois, A. Ibnlfassif J.-M. Barbe, R. Guillard, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 8153–8166.

H																	He
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
Fr	Ra	Ac															
Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu				
Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr				

Tableau 3. En gris les éléments connus pour former des complexes avec des porphyrines

2.2.1 La métallation des porphyrines : Généralités

Les porphyrines, par la présence des pyrroles, ont des propriétés acido-basiques, effectivement la forme neutre ou base libre (PH_2) peut être protonée en milieu acide et donner la forme dicationique (PH_4^{2+}) et en milieu basique c'est la forme dianionique qui est obtenue (P^{2-}). ($\text{PH}_4^{2+} \xrightleftharpoons{\text{pK}_4} \text{PH}_3^+ + \text{H}^+ \xrightleftharpoons{\text{pK}_3} \text{PH}_2 + 2\text{H}^+ \xrightleftharpoons{\text{pK}_2} \text{PH}^- + 3\text{H}^+ \xrightleftharpoons{\text{pK}_1} \text{P}^{2-} + 4\text{H}^+$). Ce sont donc des molécules amphotères, autrement dit, elles peuvent se comporter à la fois comme une base et comme un acide.

Pour pouvoir accueillir un ion métallique, la porphyrine doit rompre les liaisons avec ses deux protons, la présence d'une base faible dans le milieu peut donc faciliter la métallation de celle-ci. Les complexes obtenus adoptent différentes géométries en fonction du métal introduit. Généralement, les ions métalliques de petit rayon ionique ($< 0,8 \text{ \AA}$) sont localisés dans le plan de la porphyrine, c'est le mode de coordination « in plane ». Pour les ions métalliques plus larges, ils ne rentrent pas dans la cavité porphyrinique, ils sont donc coordonnés aux atomes d'azote de la porphyrine mais ils ressortent du plan, c'est le mode de coordination « out of plane (OOP) » (Figure 16).

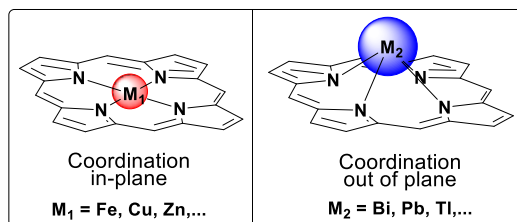


Figure 16. Différents mode de coordination des complexes porphyriniques

Le mécanisme de métallation des porphyrines a longtemps été étudié mais c'est Fleischer au cours des années 60, qui a été le premier à qualifier de « sitting atop ou SAT » une espèce moléculaire intermédiaire où le métal serait coordonné aux atomes d'azote de la porphyrine sans que celle-ci n'ait encore perdu ses protons centraux.⁴⁸ A la suite de cela plusieurs études ont permis de ressortir un mécanisme général de métallation des porphyrines (Schéma 7):⁴⁹

- Déformation de la porphyrine
- Association de l'ion métallique solvaté à la porphyrine base libre PH_2
- Echange entre un ligand de l'ion métallique contre l'atome d'azote d'un des pyrroles
- Relargage d'un 2^{ème} ligand de l'ion métallique et formation du complexe SAT
- Déprotonation tour à tour des pyrroles de la porphyrine

⁴⁸ E. B. Fleischer, J. H. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 3498–3502.

⁴⁹ a) P. Hambright, *Coord. Chem. Rev.*, **1971**, 6, 247–268; b) R. Khosropour, P. Hambright, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1972**, 13–14.

- Arrivée d'un 2^e métal du côté opposé au métal SAT pour conduire à la métalloporphyrine.

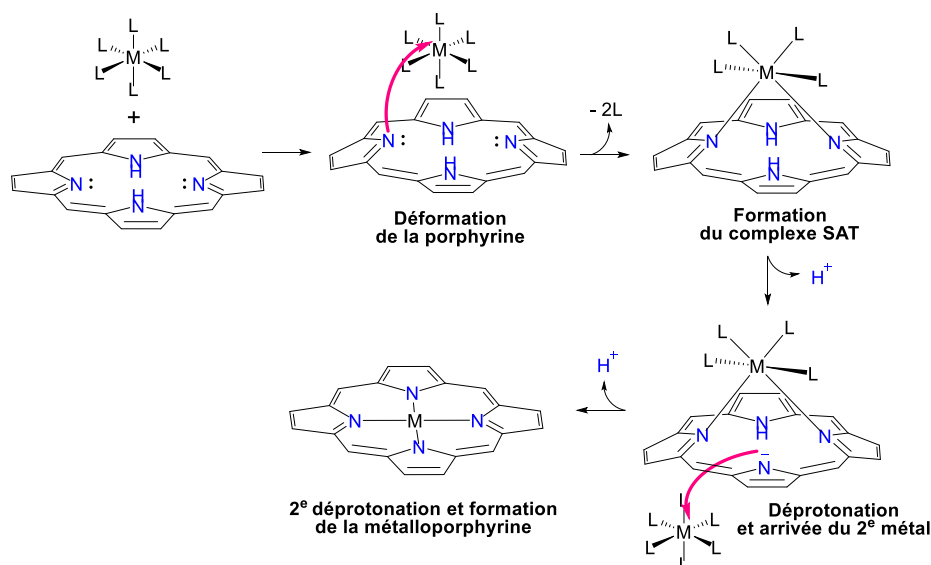


Schéma 7. Les différentes étapes de métallation des porphyrines.

2.2.2 Métallation des porphyrines « nues »

Une méthode très efficace pour la formation de métalloporphyrines de Zn, Cu, Ni, Co, Fe, Cr, Mn, VO, Hg, Cd, Pb, Sn, Mg, Ba, Ca, Pd, et Ag est décrite par Adler *et al.* en 1970, il s'agit de placer la porphyrine et le sel métallique (acétate, hydroxyle, carbonate, halogénure) dans le DMF au reflux.⁵⁰ Dans ces conditions, toutes les métalloporphyrines sont obtenues en 5 min avec d'excellents rendements excepté les porphyrines de Mg et de Sn (30 min-3 h).

Nous l'avons déjà vu les ions métalliques de petit rayon ionique sont en coordination in-plane alors que ceux dont le rayon ionique est supérieur à 0,8 Å sont en coordination OOP (Cd, Pb, Hg, Tl et Bi). Ces derniers mènent donc à des complexes moins stables thermodynamiquement, néanmoins plusieurs complexes de Cd(II), de Pb(II), de Hg(II), de Tl(III) et de Bi(III) ont pu être synthétisés et caractérisés. Dans cette partie, nous ne traiterons que des études de complexation de ces ions métalliques car c'est à leur coordination que nous nous intéressons au laboratoire.

2.2.2.1 Les porphyrines de cadmium

Le cadmium fait partie des métaux de transition, sa couche externe est de configuration électronique $4d^{10}5s^2$, il peut donc se défaire de 2 e^- pour devenir un cation divalent Cd^{2+} . Ce dernier peut être tetra, penta ou hexa-coordiné.

La première structure cristallographique d'une métalloporphyrine de Cd(II) a été décrite en 1980 par Amma, elle a été obtenue en chauffant la TPP et du $Cd(OAc)_2 \cdot 2H_2O$ à reflux dans le DMF sous argon pendant 15 min (Figure 17a).⁵¹ Le Cd^{2+} est hexa-coordiné, lié au 4 atomes d'azote de la porphyrine et à l'atome d'oxygène de deux molécules de dioxane (solvant), sa géométrie est donc octaédrique. Il ressort très peu du plan de la porphyrine, la distance Cd-24PM est de 0,03 Å (24PM = représente le plan moyen du cycle porphyrinique composé des 20 atomes de carbone et des 4

⁵⁰ A. D. Adler, F. R. Longo, F. Kampas, J. Kim, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1970**, 32, 2443–2445.

⁵¹ P. F. Rodesiler, E. H. Griffith, P. D. Ellis, E. L. Amma, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 492–493.

atomes d'azote), ceci est lié au fait que celui-ci soit faiblement coordonné aux deux molécules de dioxane. Plus tard, Chen *et al.* ont publié la structure d'un complexe $\text{Cd}[(p\text{-Cl})_4\text{TPP}](\text{Py})$ dans lequel le Cd^{2+} est penta-coordiné et ressort de 0,65 Å du plan moyen de la porphyrine (Figure 17b).⁵² Ceci prouve que la géométrie des complexes porphyriniques de Cd(II) est étroitement liée aux ligands axiaux, donc aux molécules de solvant présentes dans le milieu.

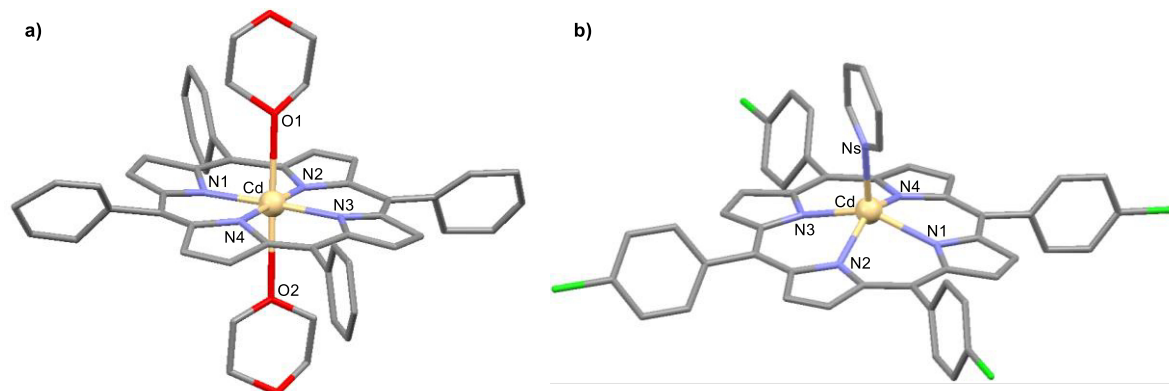


Figure 17. a) Première structure RX de $\text{Cd-TPP}(\text{dioxane})_2$ avec le Cd(II) en coordination in-plane. Distances en Å : Cd-N1 2.132, Cd-N2 2.110, Cd-N3 2.168, Cd-N4 2.169, Cd-O1 2.643, Cd-O2 2.784.⁵¹ (b) Structure RX du complexe $\text{Cd}[(p\text{-Cl})_4\text{TPP}](\text{Py})$ avec le Cd(II) en coordination OOP.⁵² Distances en Å : Cd-N1 2.316, Cd-N2 2.213, Cd-N3 2.191, Cd-N4 2.206, Cd-Ns 2.316. Les atomes d'hydrogène ont été retirés par souci de clarté.

2.2.2.2 Les porphyrines de mercure

Le mercure fait également partie des métaux de transition, de structure électronique $5d^{10}6s^2$, il est connu sous deux formes oxydées, le Hg^+ présent sous forme d'un cluster Hg_2^{2+} et le Hg^{2+} . Le seul exemple connu de métalloporphyrine de Hg(I) a été décrit par Horvath *et al.* en 2009, où ils ont observé la formation d'un complexe cluster/porphyrine 2:1 et d'un complexe 2:2.⁵³ Mais ces études ont été réalisées par spectroscopie UV-visible et aucune preuve formelle de la présence de Hg(I) en solution n'a été apportée. Les autres métalloporphyrines de mercure décrites dans la littérature sont obtenues avec du Hg^{2+} .

Le premier complexe porphyrinique de mercure pleinement caractérisé par RMN, IR et analyse élémentaire, fut décrit en 1973 par Smith et Hudson.⁵⁴ Il s'agit d'un complexe en double-sandwich avec un ratio $\text{Hg(II)}/\text{porphyrine}/\text{AcO}^-$ de 3/2/2 obtenu en traitant l'aetioporphyrin-I avec du $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ dans le DCM (Figure 18a).

La première structure cristallographique décrite fut un complexe binucléaire de mercure obtenue avec la *N*-tosylamino-octaéthylporphyrine (OEP) (Figure 18b).⁵⁵ Le premier mercure Hg1 est tétra-coordiné aux 3 atomes d'azote de la porphyrine et à un ion Cl^- tandis que le deuxième mercure Hg2 lié à l'atome d'azote tosylé et à un ion Cl^- , il est donc considéré bi-coordiné avec une géométrie linéaire. Les auteurs ont qualifié le mode de coordination de ces deux Hg(II) de SAT en référence à l'intermédiaire de métallation des porphyrines où le métal est lié à seulement 2 atomes d'azote de la porphyrine. Comme eux, je choisis de nommer coordination SAT tous les ions métalliques qui seront

⁵² W.-S. Wun, J.-H. Chen, S.-S. Wang, J.-Y. Tung, F.-L. Liao, S.-L. Wang, L.-P. Hwang, S. Elango, *Inorg. Chem. Commun.*, **2004**, 7, 1233–1237.

⁵³ Z. Valicsek, G. Lendvay, O. Horváth, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2009**, 13, 910–926.

⁵⁴ M. F. Hudson, K. M. Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 515–516.

⁵⁵ H. J. Callot, B. Chevrier, R. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 7729–7730.

lié à au plus 3 atomes d'azote de la porphyrine, en opposition avec la coordination OOP où l'ion métallique est lié aux 4 atomes d'azote de la porphyrine (Figure 18c).

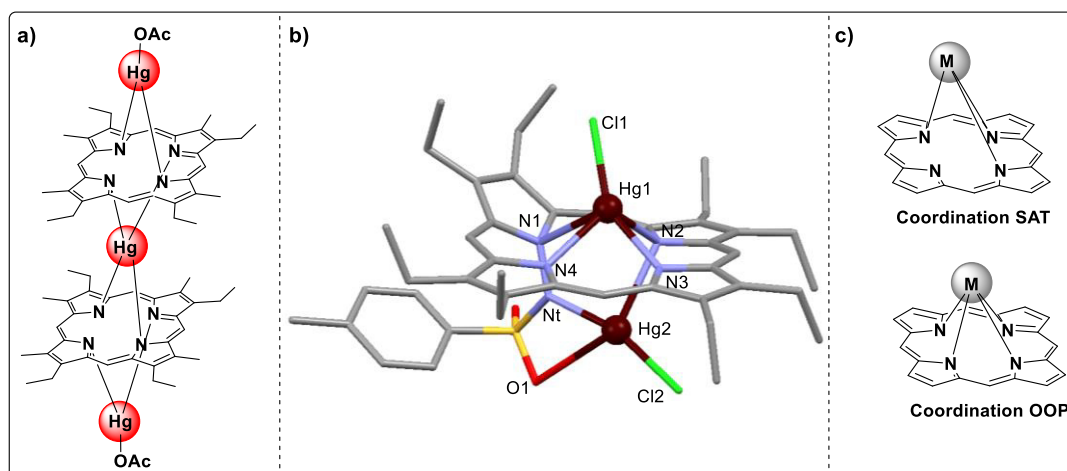


Figure 18. a) Premier complexe porphyrinique de mercure pleinement caractérisé.⁵⁴ b) Première structure RX d'une porphyrine dinucléaire de mercure. Les atomes d'hydrogène et les molécules de solvant ont été retirés par souci de clarté. Distances en Å : Hg1-N1 2.830, Hg1-N2 2.496, Hg1-N3 2.194, Hg1-N4 2.325, Hg1-Cl1 2.318, Hg2-N1 3.091, Hg2-N2 2.598, Hg2-N3 2.863, Hg2-N4 3.264, Hg2-Nt 2.0738, Hg2-Cl2 2.285, Hg2-O1 2.937, Hg1-Hg2 3.391.⁵⁵ c) Nomenclature choisie pour les différences de mode de coordination : SAT vs OOP.

Il faudra attendre 2001 pour que la structure cristallographique d'un complexe mononucléaire de mercure soit publiée.⁵⁶ Chen et ses collaborateurs y ont décrit deux complexes porphyriniques mononucléaires de Hg(II) avec la (*p*-CN)₄-TPP et la *N*-Me-TPP (Figure 19). Ces complexes sont obtenus à partir d'un mélange des bases libres correspondantes et de sels de Hg(II) portés au reflux du CHCl₂/MeOH ou du CHCl₃/MeOH respectivement. Avec ces deux porphyrines aucun complexe « double-sandwich » n'a été observé, ceci provient probablement de la répulsion des groupements phényle en positions *méso*. Dans la **Hg(*p*-CN)₄-TPP**, le Hg est OOP, coordonné aux 4 atomes d'azote de la porphyrine et ressort de 0,64 Å du plan moyen (Figure 19a). Alors que dans la **Hg-*N*-Me-TPP**, le Hg(II) ressort de 1.13 Å du plan de la porphyrine (Figure 19b). Il est considéré comme SAT car il n'est lié qu'à 3 atomes d'azote de la porphyrine, en effet la distance avec le 4^{ème} azote est bien plus longue que les autres (Hg-N1 2.807, Hg-N2 2.371, Hg-N3 2.191, Hg-N4 2.380) et le pyrrole portant N1 ressort du plan de la porphyrine et pointe dans le sens opposé au Hg(II). Ce complexe est donc comparable au complexe dinucléaire **(Hg)₂(*N*-TsN)-OEP** de la Figure 18b.

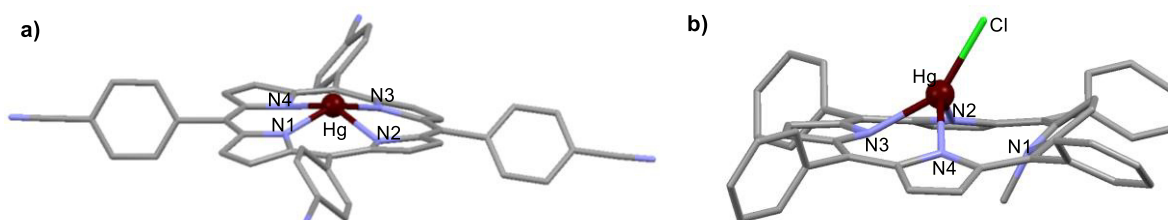


Figure 19. a) Structure RX de la première métalporphyrine mononucléaire de Hg(II). Distances en Å : Hg-N1 2.178, Hg-N2 2.255, Hg-N3 2.169, Hg-N4 2.212 b) Structure RX du complexe Hg-*N*-Me-TPP avec le Hg(II) en coordination SAT. Distances en Å : Hg-N1 2.807, Hg-N2 2.371, Hg-N3 2.191, Hg-N4 2.380, Hg-Cl. Les atomes d'hydrogène et les molécules de solvant ont été retirés par souci de clarté.⁵⁶

⁵⁶ M.-C. Wang, L.-S. Sue, B.-C. Liao, B.-T. Ko, S. Elango, J.-H. Chen, *Inorg. Chem.*, **2001**, 40, 6064–6068.

2.2.2.3 Les porphyrines de plomb

Le plomb ne fait pas partie des métaux de transition, il est connu sous deux formes oxydées stables, le Pb(II) et le Pb(IV) mais seul le Pb(II) est capable de former des complexes stables de porphyrines. Ce dernier, de couche électronique externe $5d^{10}6s^2$, possède une paire libre d'électrons chimiquement inerte pouvant jouer sur la structure du complexe.⁵⁷ En effet, cette paire libre d'électrons $6s^2$ refuse de participer à la formation d'une liaison covalente ou d'une liaison hydrogène. Elle peut entraîner la formation d'un vide dans la sphère de coordination du métal, dans ce cas elle est stéréochimiquement active et les ligands seront tous répartis dans un hémisphère, on dira alors que la coordination du Pb(II) est hémidirigée (Figure 20). Les complexes de Pb(II) avec plus de 8 liaisons de coordinations seront tous holodirigés.

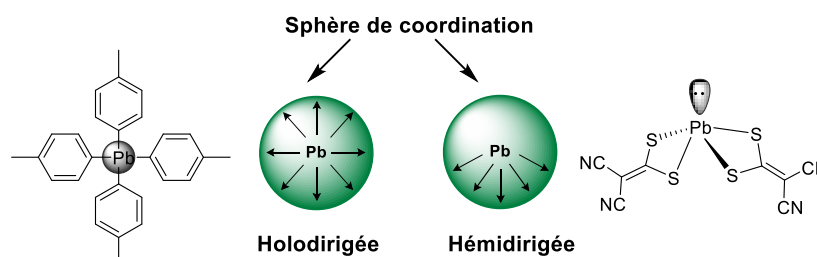


Figure 20. Les deux types de coordination des ions métalliques de Pb(II)

Les complexes porphyriniques de plomb sont généralement obtenus dans de rudes conditions, au reflux du DMF. La première structure cristallographique de porphyrine de Pb(II) a été décrite en 1980, c'est une *méso*-tetra-(*n*-propyl)porphyrine (TPrP) de plomb (Figure 21).⁵⁸ Le Pb(II) y est en coordination OOP, il est tetracoordiné lié au 4 atomes d'azote de la porphyrine, et il ressort de 1.17 Å du plan moyen de la porphyrine. Ce déplacement hors du plan étant important, il donne à ce complexe une forme de toit qui lui vaudra le surnom de « roof porphyrin ».

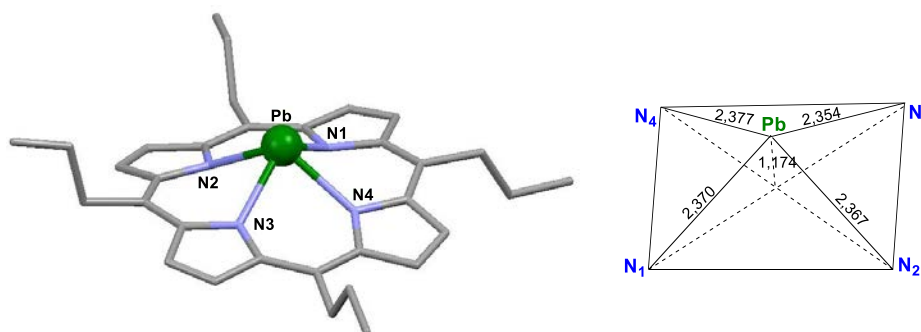


Figure 21. Première structure RX d'une porphyrine de plomb : le complexe Pb-TPrP, la « roof porphyrin ».⁵⁸

2.2.2.4 Les porphyrines de bismuth

Le bismuth non plus ne fait pas partie des métaux de transition, ses deux formes oxydées les plus présentes sont le Bi(III) et le Bi(V) mais seul le Bi(III) peut former un complexe avec les porphyrines. Ce dernier possède également une paire libre d'électrons, du fait de la configuration électronique de sa couche externe $5d^{10}6s^2$. Le rôle de cette paire libre n'est pas innocent dans la géométrie du complexe obtenu, cette dernière est généralement stéréochimiquement active. De

⁵⁷ L. Shimoni-Livny, J. P. Glusker, C. W. Bock, *Inorg. Chem.*, **1998**, 37, 1853–1867.

⁵⁸ K. M. Barkigia, J. Fajer, A. D. Adler, G. J. B. Williams, *Inorg. Chem.*, **1980**, 19, 2057–2061.

plus, le grand rayon ionique du Bi(III) (1.11 Å) influe également sur cette géométrie, de ce fait la coordination attendue pour un complexe porphyrinique de bismuth est OOP.

La première structure cristallographique d'un complexe porphyrinique de bismuth, obtenue avec une OEP, n'a été décrite que récemment dans la littérature en 2000 (Figure 22).⁵⁹ Ce complexe a été synthétisé, en traitant l'OEP avec du $\text{Bi}(\text{SO}_3\text{CF}_3)_3$ dans la pyridine ou le DMF à reflux. La structure RX de celui-ci confirme la coordination OOP du Bi(III) et met en évidence un assemblage dinucléaire présentant un centre d'inversion qui stabilise la structure. On peut observer le pontage de deux complexes de Bi(III) par deux ions triflate et chacun d'eux ressort de 1.262 Å du plan moyen de la porphyrine. Cette sortie du plan est plus grande que dans les complexes de Hg(II), de Cd(II) et de Pb(II), ceci résulte du très grand rayon ionique du Bi(III).

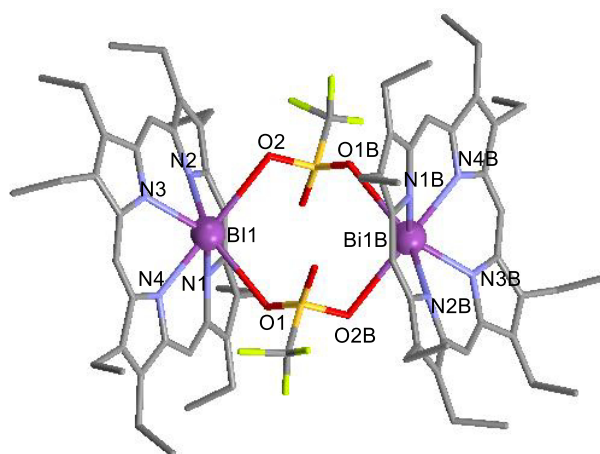


Figure 22. Première structure RX d'une porphyrine de bismuth : $[\text{Bi}(\text{OEP})\text{SO}_3\text{CF}_3]_2$. Les atomes d'hydrogène et les molécules de solvant ont été retirés par souci de clarté. Distances en Å : Bi1B-N3B 2.309(9), Bi1B-N4B 2.31(1), Bi1B-N1B 2.29(1), Bi1B-O2B 2.90(1), Bi1B-O1B 2.83(2), Bi1-N2 2.311(9), Bi1-O2 2.90(1), Bi1-O1 2.83(2), Bi1-N1 2.29(1), Bi1-N3 2.309(9), Bi1-N4 2.31(1), Bi1-Bi1B 6.095(3), Bi1B-24PM=Bi1-24PM 1.262.⁵⁹

2.2.2.5 Les porphyrines de thallium

Le thallium est un métal post-transitionnel de configuration électronique $5d^{10}6s^26p^1$ et est connu sous deux formes oxydées stables Ti^+ et Ti^{3+} . La seule structure de porphyrine de Ti(I) a été publiée par Smith en 2001, il s'agit d'une OEP bis-Ti(I) (Figure 23a).⁶⁰ Ce complexe a été obtenu en traitant l'OEP avec plus de 2 équivalents de $\text{Ti}(\text{I})\text{OEt}$ dans le THF à 50°C. Dans cette structure C_2 -symétrique, les deux Ti(I) sont en coordination SAT, tétracoordiné, chacun lié à 3 atomes d'azote de la porphyrine et à l'oxygène d'une molécule de THF. Les Ti(I) ressortent de 1.65 Å du plan moyen de la porphyrine, cette sortie résulte du large rayon ionique du Ti(I). On peut également voir sur cette structure RX que la géométrie formée autour du métal est un tétraèdre distordu et le THF est déformé et décalé par rapport au centre du triangle formé par les trois atomes d'azote liés au métal. Cette distorsion témoigne de la présence de la paire libre du Ti(I), en effet celui-ci étant de configuration $5d^{10}6s^2$, il en possède une qui est stéréochimiquement active dans cette structure.

Plusieurs structures de porphyrine de Ti(III) sont décrites dans la littérature, la Figure 23b représente la structure du complexe *méso*-tetra(*p*-pyridyl)porphyrinatothallium(III) $\text{Ti}(\text{III})\text{TPyP}(\text{OAc})$.⁶¹ Ce complexe est obtenu en ajoutant du $\text{Ti}(\text{III})(\text{OAc})_3$ dans le MeOH à une solution de TPyP dans le

⁵⁹ L. Michaudet, D. Fasseur, R. Guillard, Z. Ou, K. M. Kadish, S. Dahaoui, C. Lecomte, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2000**, 4, 261–270.

⁶⁰ J.-J. Lai, S. Khademi, E. F. Meyer Jr, D. L. Cullen, K. M. Smith, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2001**, 5, 621–627.

⁶¹ S.-S. Tang, Y.-H. Lin, M.-T. Sheu, C.-C. Lin, J.-H. Chen, S.-S. Wang, *Polyhedron*, **1995**, 14, 1241–1243.

CHCl_3 , puis le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 2h. Dans ce complexe le Ti(III) est OOP, hexa-coordiné aux 4 atomes d'azote de la porphyrine et aux 2 atomes d'oxygène de l' AcO^- , et il ressort de 0,86 Å du plan de la porphyrine. Le fait intéressant de ce complexe est la mise en évidence d'un échange rapide entre l' AcO^- lié au Ti(III) et l'acide acétique libre en solution. Cet échange a été démontré par RMN ^1H à basses températures et par RMN 2D NOESY.

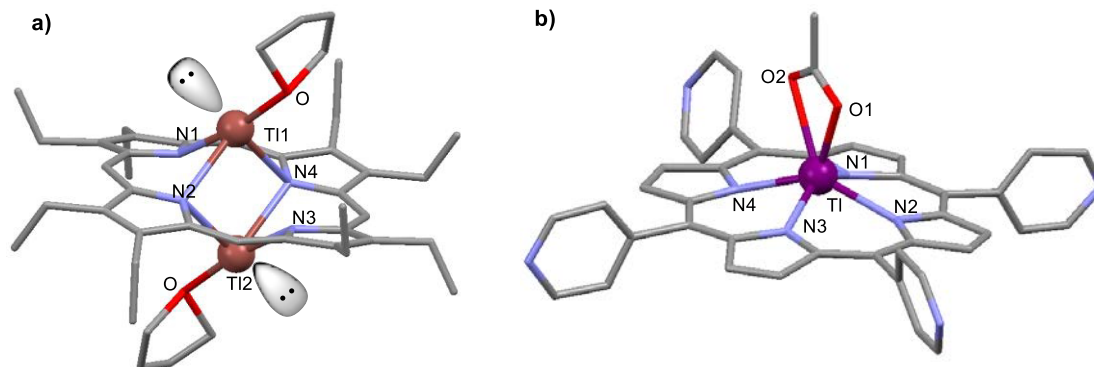


Figure 23. a) Unique structure cristallographique de porphyrine de Ti(I) . Distances en Å : Ti-N1 2.13, Ti-N2 2.60, Ti-N3 3.08, Ti-N4 2.68, Ti-O 2.14, Ti-Ti 3.30, Ti-24PM 1.65.⁶⁰ b) Structure de la Ti(III)TPyP(OAc) . Distances en Å : Ti-N1 2.212, Ti-N2 2.235, Ti-N3 2.221, Ti-N4 2.228, Ti-O1 2.26, Ti-O2 2.511 Ti-24PM 0.86.⁶¹ Les atomes d'hydrogène ont été retirés par souci de clarté.

2.2.3 Les porphyrines fonctionnalisées

Généralement, les conditions de métallation des porphyrines simples ou nues sont assez dures, par exemple pour former un complexe de cuivre avec de la TPP, il faut se placer dans le CHCl_3 à reflux pendant 30 min. La vitesse de métallation dépend bien sûr de la nature de l'ion métallique, l'ordre a été établi par différents groupes de recherche en solutions aqueuses : $\text{Cu}^{2+} > \text{Zn}^{2+} > \text{Co}^{2+}$, Fe^{2+} , $\text{Mn}^{2+} > \text{Mg}^{2+}$, $\text{Ni}^{2+} \gg \text{Al}^{3+}$, Fe^{3+} , Cr^{3+} .⁴⁷

En vue de faciliter la métallation des porphyrines, on peut jouer sur des facteurs cinétiques et thermodynamiques, en chauffant le milieu réactionnel, en ajoutant des bases hétérocycliques aromatiques telles que la pyridine ou l'imidazole, ou même en ajoutant des acides aminés aux fonctions hydrophobes en s'inspirant des protéines.^{62,63} En effet, il a été prouvé qu'une modification des résidus arginine de la ferrochélatase, enzyme de métallation des porphyrines par le fer, entraîne automatiquement une inactivation de l'enzyme témoignant de l'indispensabilité de ces résidus.⁶⁴ Par ailleurs, dans les hémoprotéines, l'hème est entouré d'acides aminés qui stabilisent le complexe métallique en jouant le rôle de ligands axiaux (Figure 24a). S'inspirant de la nature, de nombreuses porphyrines à piquets ou « picket-fence porphyrins », ont été développées par Collman et Brauman au cours des années 80, afin d'étudier leur affinité pour le CO et le dioxygène (Figure 24b).⁶⁵

⁶² M. Tabata, M. Tanaka, *Trends Anal. Chem.*, **1991**, 10, 128–133.

⁶³ K. Kawamura, S. Igarashi, T. Yotsuyanagi, *Anal. Sciences*, **1988**, 4, 175–179.

⁶⁴ H. A. Dailey, J. E. Fleming, *J. Biol. Chem.*, **1986**, 261, 7902–7905.

⁶⁵ a) J. P. Collman, J. I. Brauman, B. L. Iverson, J. L. Sessler, R. M. Morris, Q. H. Gibson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 3052–3064. b) J. P. Collman, J. I. Brauman, K. M. Doxsee, J. L. Sessler, R. M. Morris, Q. H. Gibson, *Inorg. Chem.*, **1983**, 22, 1427–1432.

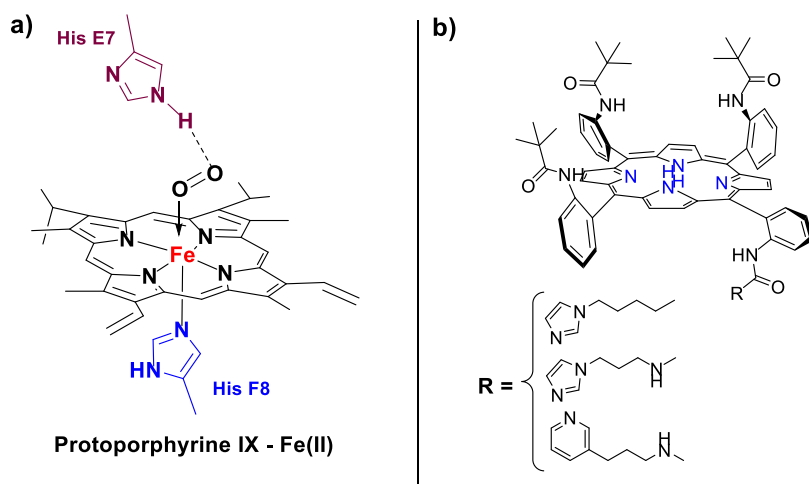


Figure 24. a) Site actif de la myoglobine. b) Les porphyrines « picket-fence » : porphyrines biomimétiques.⁶⁵

Parallèlement, Buckingham et ses collaborateurs ont établi que la présence de fonctions carboxylate sur la porphyrine **5** augmente sensiblement la cinétique de métallation du cuivre ($t_{1/2} = 0.2$ s) mais également du zinc et du cobalt.⁶⁶ Il a proposé deux voies différentes, la première étant l'insertion directe du cuivre dans la porphyrine par l'intermédiaire des piquets carboxylates (Schéma 8). La deuxième voie fait intervenir un hydroxyle qui vient se coordonner au Cu^{2+} pour former un CuOH^+ , ici l'hydroxyle joue le rôle d'une base intramoléculaire qui assiste l'insertion de l'ion métallique dans la porphyrine par le biais d'une déprotonation de celle-ci.

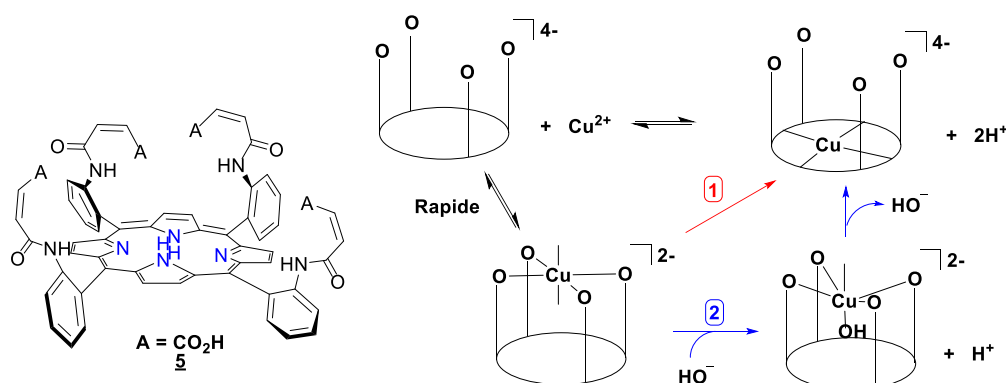
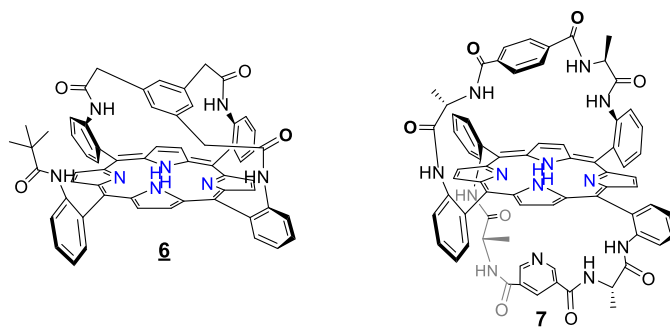


Schéma 8. Mécanisme d'insertion du Cu^{2+} dans la porphyrine **5** proposé par Buckingham.⁶⁶

Toujours dans le but d'étudier la coordination du dioxygène par rapport à celle du CO, d'autres porphyrines biomimétiques ont été développées, des porphyrines ayant un site de coordination de l'oxygène plus encombré. Collman et ses collaborateurs ont développé les « pocket-porphyrins », ces porphyrines comportent une cavité située au-dessus du plan de la porphyrine (Figure 25, **6**).^{65a} D'autres porphyrines à deux cavités ont été élaborées par Rose et ses collaborateurs, les « bis-handle porphyrins » (Figure 25, **7**) ; celles-ci ont une anse contenant un groupement phényle et l'autre anse contient une pyridine qui joue le rôle de base proximale.⁶⁷ Ces deux familles de porphyrines ont des affinités plus faibles pour le CO que la plupart des porphyrines biomimétiques développées, s'approchant de celles de l'Hb, prouvant ainsi que leurs cavités miment une partie du site actif des hémoprotéines.

⁶⁶ D. A. Buckingham, C. R. Clark, W. S. Webley, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 192–194.

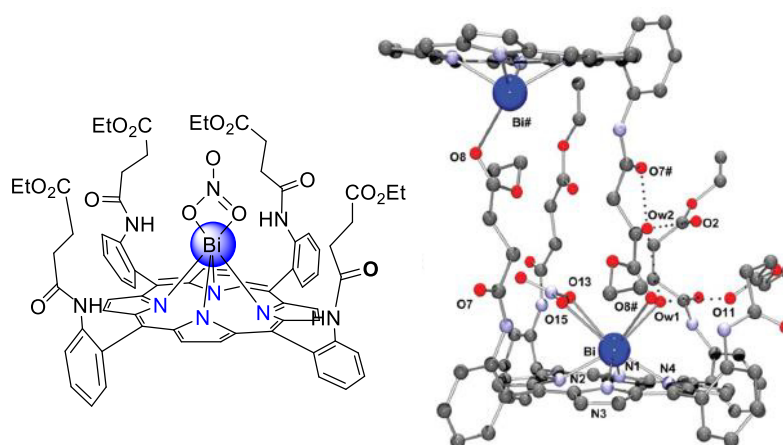
⁶⁷ E. Rose, B. Boitrel, M. Quelquejeu, A. Kossanyi, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 7267–7270.

Figure 25. « Pocket-porphyrin » et « bis-handle-porphyrin ». ^{65,67}

2.2.4 Les antécédents du laboratoire en chimie de coordination du bismuth et du plomb

S'inspirant de tous ces exemples cités de la littérature, un grand nombre de porphyrines fonctionnalisées a été développé au laboratoire. Ces porphyrines portent toutes des fonctions acide ou ester, pouvant jouer le rôle de ligand axial intramoléculaire et cela leur permet de chélater de larges ions métalliques avec de meilleures cinétiques d'insertion.

Le premier ligand développé fut une porphyrine « picket-fence » avec des bras pendants et flexibles composés d'éthyl-esters situés en position *ortho* des *méso*-phényles, elle obtenue à partir de la TAPP α^4 et du chlorure d'éthylsuccinyle.⁶⁸ Afin d'obtenir le complexe de bismuth, la porphyrine **8** est traitée avec du $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ dans la pyridine à 50 °C pendant 2h. La présence des piquets ester permet donc de métalliser dans des conditions plus douces grâce aux fonctions ester qui joueraient le rôle d'assistant dans le processus de déconvolution qui consiste à remplacer les contre-ions nitrate du $\text{Bi}(\text{III})$ par les atomes d'azote de la porphyrine. Cette hypothèse est appuyée par la structure RX du complexe $\mathbf{8}^{\text{Bi}}$, en effet, on peut voir que le métal est inséré du côté des piquets esters, la face la plus encombrée de la porphyrine ce qui prouve la non-innocence des esters dans le processus de métallation. La structure RX montre la formation d'un dimère de porphyrine de $\text{Bi}(\text{III})$, où chaque ion métallique est octa-coordonné aux quatre atomes d'azote de la porphyrine, à deux atomes d'oxygène d'un ion nitrate, à un atome d'oxygène d'une molécule d'eau et enfin au carbonyle d'un piquet ester de la deuxième molécule (Figure 26). Étonnamment seul un piquet ester est impliqué dans la sphère de coordination du $\text{Bi}(\text{III})$, les 3 autres piquets semblent donc inutiles à la métallation.

Figure 26. Complexe $\mathbf{8}^{\text{Bi}}$ et sa structure RX (image tirée du *Dalton Trans.* 2011. p 6591). Les atomes d'hydrogène ont été retirés par souci de clarté.⁶⁸

⁶⁸ L. Michaudet, P. Richard, B. Boitrel, *Chem. Commun.*, **2000**, 1589–1590.

A la suite de cela, en se basant sur l'hypothèse de Buckingham, la porphyrine **9** n'ayant qu'un seul piquet avec un acide carboxylique pendant a été synthétisée (Figure 27).⁶⁹ Ce bras jouerait le rôle de contre-ion intramoléculaire pour un large cation métallique comme le bismuth. Le complexe de bismuth est obtenu dans des conditions plus douces qu'avec la porphyrine **8**, en effet la métallation s'opère dans la pyridine à température ambiante en 10 minutes. Cela prouve que les ligands présentant un acide intramoléculaire ont une cinétique de métallation plus rapide que ceux avec des fonctions ester, la fonction acide carboxylique assistant la déconvolution du Bi(III) à proximité du cycle porphyrinique. De plus, aucune démétallation n'ayant été observée durant les étapes de purification, ceci démontre ainsi que la présence d'un seul acide est suffisante pour former un complexe de Bi(III) stable. Il a été possible d'obtenir une structure cristallographique de ce complexe, c'est le premier exemple d'un complexe porphyrinique mononucléaire de bismuth (Figure 27). Le Bi(III) est octacoordiné avec une géométrie bipyramidale à base carrée, lié aux quatre atomes d'azote de la porphyrine, aux deux atomes d'oxygène du piquet carboxylate et à deux molécules d'eau. Le Bi(III) ressort moins du plan de la porphyrine que dans le complexe $[\text{Bi}(\text{OEP})\text{SO}_3\text{CF}_3]_2$ (1.239 contre 1.262), le carboxylate intramoléculaire rapproche donc le Bi(III) de la porphyrine et le stabilise permettant ainsi d'obtenir un complexe mononucléaire.

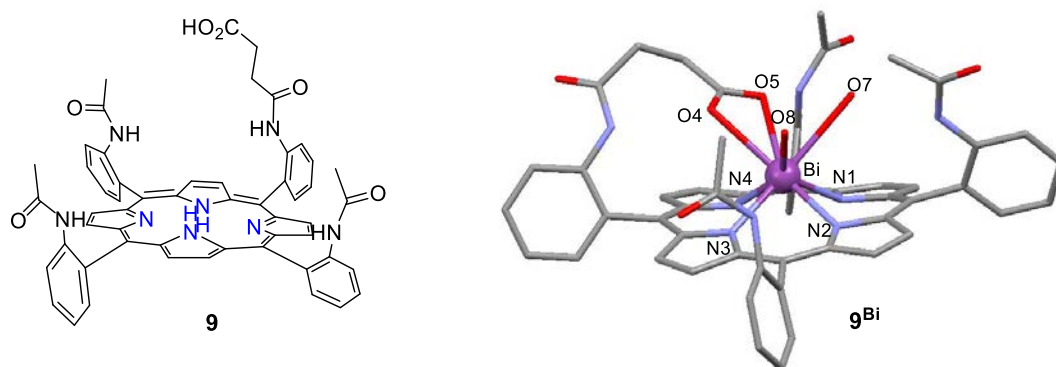


Figure 27. Première structure RX d'un complexe mononucléaire de bismuth 9^{Bi} . Les atomes d'hydrogène ont été retirés par souci de clarté. Distances en Å : Bi-N1 2.363, Bi-N2 2.342, Bi-N3 2.331, Bi-N4 2.336, Bi-O4 2.697, Bi-O5 2.869, Bi-O7 2.920, Bi-O8 2.715, Bi-24MP 1.239.⁶⁹

En vue d'obtenir des complexes toujours plus stables avec des cinétiques d'insertion d'ions métalliques encore plus rapides, des porphyrines plus élaborées et complexes ont été développées, il s'agit de porphyrines à anses où les piquets sont joints deux à deux, côte à côte (en 5-10 et 15-20) pour les porphyrines « pearl oyster-like », ou de côtés opposés (en 5-15 et 10-20) pour les porphyrines à anses ou « strapped » (Schéma 6, p 22).

Les porphyrines « pearl oyster-like » ont été soumises à la métallation du bismuth et du plomb. La porphyrine **1** a pu conduire à un complexe de plomb 1^{Pb} , lorsque celle-ci est mise en solution dans la pyridine à 50°C en présence de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ pendant une nuit.⁷⁰ La structure cristallographique de ce complexe a pu être obtenue, on peut voir que le Pb(II) est OOP ($d_{\text{Pb-24PM}} = 1.2$ Å), tétra-coordiné aux atomes d'azotes de la porphyrine et non pas aux fonctions carbonyle probablement éloignées à cause de la paire libre du plomb (Figure 28). Le complexe 1^{Bi} est obtenu en chauffant à 100°C la porphyrine **1** dans la pyridine en présence de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ pendant 2h. Aucune structure RX de ce complexe n'a été décrite mais il a été complètement caractérisé (UV, RMN ^1H , HRMS et analyse élémentaire) et une structure supposée est donnée dans la Figure 28b.

⁶⁹ B. Boitrel, Z. Halime, L. Michaudet, M. Lachkar, L. Toupet, *Chem. Commun.*, **2003**, 2670–2671.

⁷⁰ Z. Halime, M. Lachkar, T. Roisnel, P. Richard, B. Boitrel, *Inorg. Chem.*, **2007**, 46, 6338–6346.

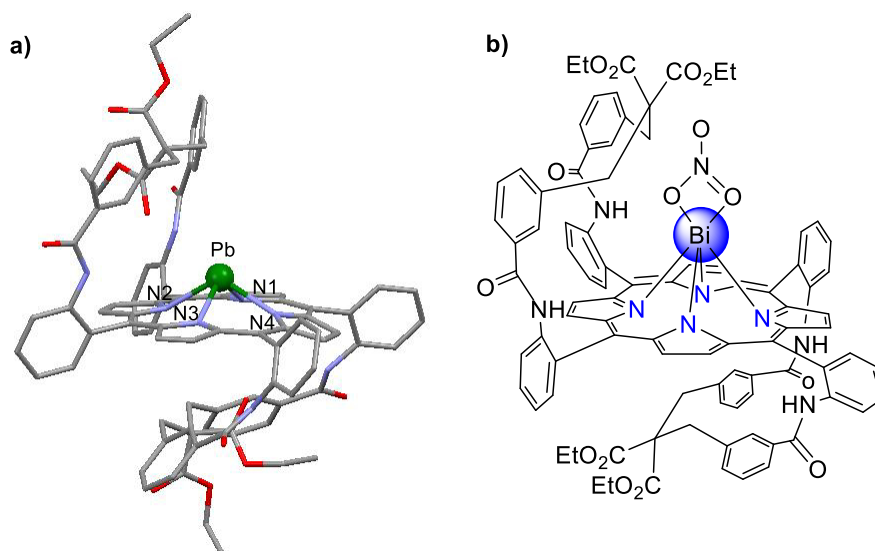


Figure 28. a) Structure RX de la porphyrine « pearl oyster-like » de plomb 1^{Pb} . Les atomes d'hydrogène ont été retirés par souci de clarté. Distances en Å : Pb-N1 2.380(6), Pb-N2 2.380(3), Pb-N3 .412(5), Pb-N4 2.384(6), Pb-24PM 1.2. b) Structure supposée de la porphyrine « pearl oyster-like » de bismuth 1^{Bi} .

S'agissant de la porphyrine **2** (Schéma 6), présentant deux acides carboxyliques suspendus sur chaque anse, la complexation du Bi(III) a pu être réalisée dans la pyridine à température ambiante, néanmoins elle n'est jamais totale et le complexe formé n'est pas stable.⁷⁰ Effectivement, dès que la pyridine est évaporée pour pouvoir réaliser une purification du complexe 2^{Bi} , il s'en suit une démetallation instantanée. Une fois encore on observe que la métallation s'effectue plus rapidement avec les fonctions acide carboxylique qu'avec les fonctions ester, la cinétique de métallation est donc meilleure, mais le complexe 2^{Bi} n'est pas thermodynamiquement stable. L'hypothèse proposée est la suivante, les acides carboxyliques interagiraient avec les pyrroles de la porphyrine grâce à la flexibilité de l'anse qui les porte, il s'en suivrait une protonation des NH internes conduisant à une démetallation. Cette hypothèse est renforcée par les résultats obtenus avec les « strapped » porphyrines, en effet, le fait d'avoir les anses en positions *méso* diamétralement opposées les empêchent de s'approcher du site de coordination du métal. Et dans ce cas-là, la chélation du bismuth et du plomb par la porphyrine **4** portant des acides carboxyliques suspendus a lieu à température ambiante en 5 min, avec un équivalent de $Bi(NO_3)_3$ dans un mélange MeOH/Py et en 10 min avec deux équivalents de $Pb(OAc)_2$ dans la pyridine pour conduire aux complexes de 4^{Bi} et de $4Pb_2$ respectivement.⁹ Ces deux complexes sont thermodynamiquement stables et leurs structures cristallographiques ont pu être obtenues, elles sont représentées dans la Figure 29. La structure du complexe de 4^{Bi} est celle attendue, c'est une porphyrine de bismuth mononucléaire dans lequel le Bi ressort de 1.309 Å du plan moyen de la porphyrine. Celui-ci est hepta-coordiné aux 4 atomes d'azote de la porphyrine, aux deux atomes d'oxygène du carboxylate suspendu ainsi qu'à une molécule de DMSO. On peut observer que les trois atomes d'oxygène liés au Bi(III) sont tous répartis d'un seul côté de la sphère de coordination, ceci montre que sa paire libre d'électrons est stéréochimiquement active (Figure 29a). Il est également intéressant de noter que l'anse portant les carboxylates est très flexible, effectivement on peut voir qu'elle peut adopter différentes topologies, l'anse du côté du Bi(III) est en forme de W et orientée vers l'intérieur de la cavité ce qui permet d'amener le carboxylate dans la sphère de coordination du cation métallique (position « in ») alors que l'anse du côté opposé est orientée vers l'extérieur (position « out »).

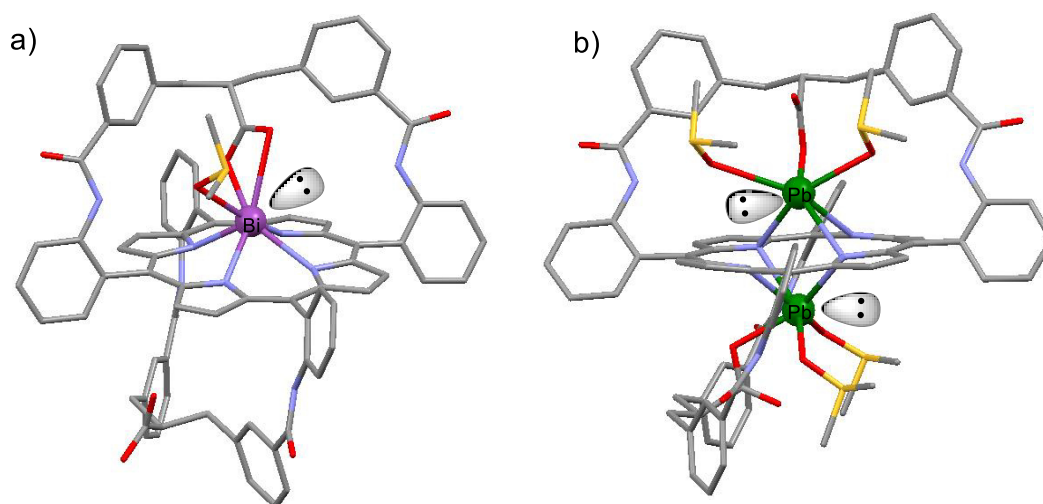


Figure 29. a) Structure RX du complexe 4Bi. b) Structure RX du complexe 4Pb₂.⁷⁰

Lorsque la porphyrine **4** est mise en présence de Pb(OAc)₂, cela conduit à un complexe dinucléaire de plomb imprévu **4Pb₂**. On peut voir dans sa structure RX que ce complexe est C₂-symétrique avec chaque atome de plomb en coordination SAT et hexa-coordiné de géométrie trigonale anti-prismatique asymétrique, lié à 3 atomes d'azote de la porphyrine, au carboxylate mono-hapto et à deux molécules de DMSO (Figure 29). On observe une distorsion autour des deux cations métalliques, conséquence d'une répartition inégale des liaisons de coordination autour du métal. Ceci met en évidence l'effet de la paire libre d'électrons stéréochimiquement active. De plus, les deux atomes de plomb sont tous deux placés presque au centre du macrocycle, ce qui constitue le premier exemple d'un tel arrangement pour un complexe homo-bimétallique de plomb.

En conclusion, on peut dire que les porphyrines à anses « strapped » portant un acide carboxylique suspendu présentent des propriétés cinétiques et thermodynamiques de coordination du Pb(II) et du Bi(III) qui les font apparaître comme de possibles candidats pour une application en α-radio-immunothérapie avec du ²¹³Bi ou du ²¹²Pb afin d'utiliser le générateur *in situ* de ²¹²Bi.

2.3 Les porphyrines en chimie supramoléculaire de coordination

2.3.1 La chimie supramoléculaire de coordination : définitions

Jean-Marie Lehn, prix Nobel de chimie 1987 pour ses travaux en chimie supramoléculaire en donne cette définition en 1980 « *Au-delà de la chimie moléculaire, fondée sur la liaison covalente, s'étend ainsi un domaine qu'on peut nommer supramoléculaire: la chimie des interactions moléculaires, des associations de deux ou plusieurs espèces chimiques, les complexes, et de la liaison intermoléculaire* ». ⁷¹ En résumé, là où les briques des édifices moléculaires sont des atomes liés par des liaisons covalentes en chimie moléculaire, dans la chimie supramoléculaire ce sont des molécules liées par des liaisons non covalentes. Ces dernières étant plus faibles que les liaisons covalentes (Figure 30), les molécules utilisées doivent être pré-organisées pour pouvoir parfaitement accueillir une autre espèce chimique réversiblement, c'est le principe « hôte-invité ». ⁷²

⁷¹ J.-M. Lehn, « *Chimie des interactions moléculaires* », Leçon inaugurale du Collège de France le 7 mars 1980.

⁷² J. W. Steed, D. R. Turner, K. J. Wallace, *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, Ed.: Wiley, 2007, p 1–97.

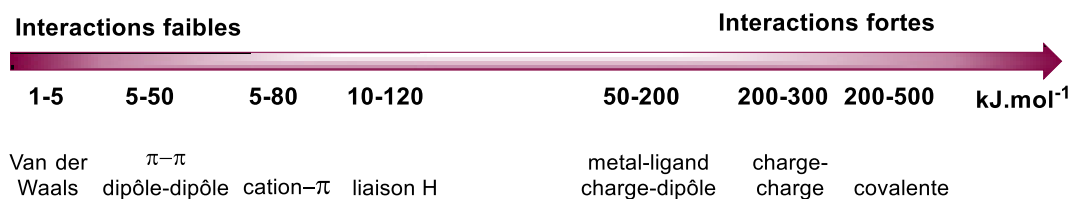


Figure 30. Energies des interactions en chimie

C'est en 1967 que Pedersen a observé qu'un produit de réaction, cyclique et non désiré, était capable de contenir des ions K^+ , ce produit cyclique était un éther-couronne.⁷³ A la suite de cette découverte, il a optimisé les conditions de synthèse et un grand nombre d'éthers couronnes différents ont pu être développés (Figure 31a).

Dans le même temps, Lehn développait d'autres ligands polyéthers bicycliques nommés cryptands mot dérivé de « crypte ». Ces molécules polycycliques sont capables d'encapsuler de larges cations biologiquement toxiques par reconnaissance en 3 dimensions (Figure 31b).⁷⁴ Les cryptands et les éther-couronnes signèrent l'émergence de la chimie supramoléculaire avec le développement de molécules toujours plus complexes et plus pré-organisées (cyclodextrines, calixarènes,...) pour une meilleure reconnaissance et donc une meilleure stabilité des complexes formés.

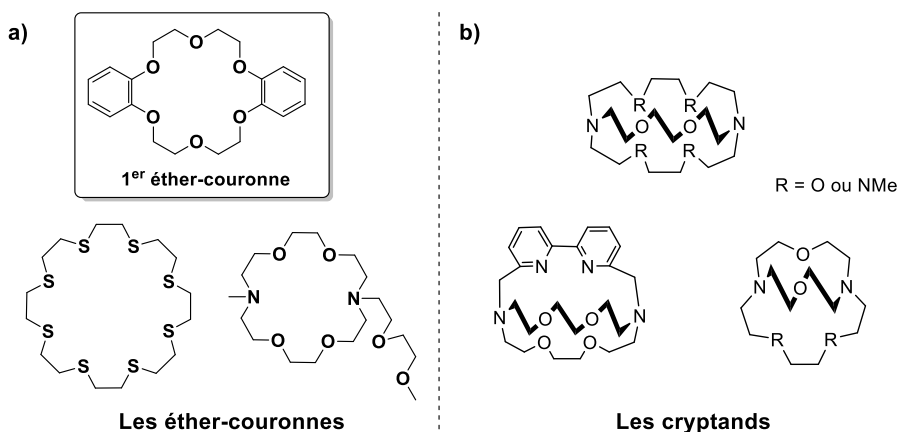


Figure 31. Les éthers couronne et les cryptands.^{73,74}

En chimie supramoléculaire, mis à part le principe « hôte-invité », il existe le principe d'auto-assemblage, celui-ci étant l'association spontanée, réversible et dirigée d'espèces moléculaires pour former des édifices supramoléculaires plus grands et plus complexes grâce aux informations intrinsèques détenues par ces espèces. Le principe d'auto-assemblage est utilisé dans la nature pour obtenir des structures tertiaires et quaternaires de protéines, pour l'assemblage des brins de l'ADN, pour la constitution des membranes cellulaires... S'inspirant de la nature et se basant sur l'interaction métal-ligand, on peut obtenir un auto-assemblage dirigé pour conduire à des édifices stables, c'est ce qu'on appelle communément la chimie supramoléculaire de coordination (CSC).

En effet, les différents métaux de transition, selon leur groupe et leur état d'oxydation, ont des géométries de coordination caractéristiques et donc des angles bien définis entre chaque liaison (plan carré = 90° , tétraédrique = 109° , trigonale plane = 120° , octaèdre = 90° ,...), ils sont donc directionnels. On peut alors employer une méthodologie rétrosynthétique afin d'obtenir des

⁷³ C. J. Pedersen, *Angew. Chem.*, **1988**, 1053–1059.

⁷⁴ J.-M. Lehn, F. Montavon, *Helvetica Chimica Acta*, **1978**, 61, 67–82.

polygones (2D) ou polyhédres (3D) auto-assemblés et stables, il faudra dans ce cas utiliser des ligands pré-organisés avec les bonnes géométries et en bonnes proportions (Figure 32).⁷⁵

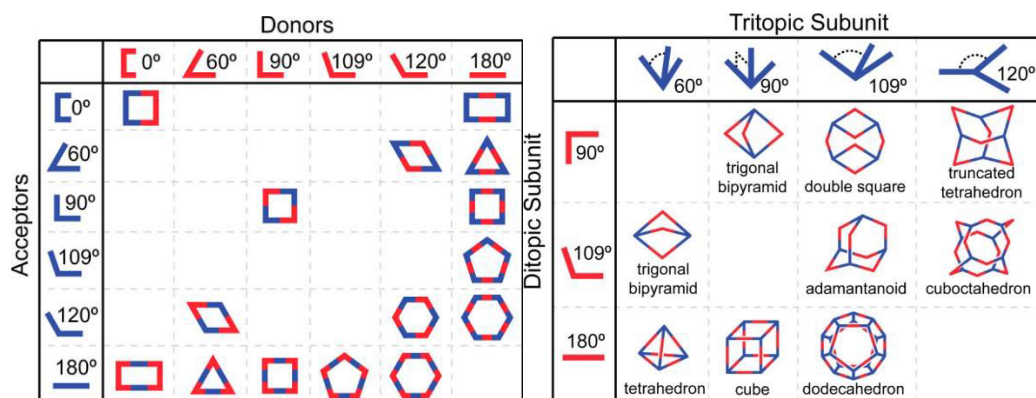


Figure 32. Auto-assemblages en CSC. Gauche : édifices moléculaires en 2D. Droite : édifices moléculaires en 3D (Images tirées du *Chem. Rev.*, 2013, 113, 734).⁷⁵

La CSC représente un nouveau domaine qui repousse toujours plus loin les frontières de la chimie moléculaire. Ce domaine est en plein essor, avec une croissance du nombre de publications quasi-exponentielle durant les 30 dernières années.

2.3.2 Etat de l'art en chimie supramoléculaire de coordination

2.3.2.1 Les exemples pionniers en CSC

Le premier exemple d'auto-assemblage dirigé par une interaction métal-ligand fût décrit par Shaw et ses collaborateurs en 1973, il s'agissait d'une bis-phosphine dinucléaire de Pt(II) mais aucune fonction de récepteur n'a été décrite avec ce macrocycle (Figure 33a).⁷⁶ Ce n'est qu'en 1984 que le 1^{er} exemple d'hôte macrocyclique auto-assemblé a été décrit par Maverick et Klavetter. Ce macrocycle est un complexe bis-dicétone dinucléaire de Cu(II) capable de reconnaissance, en effet il peut accueillir en son sein de petites molécules hétérocycliques comme la pyridine ou le DABCO (Figure 33b).

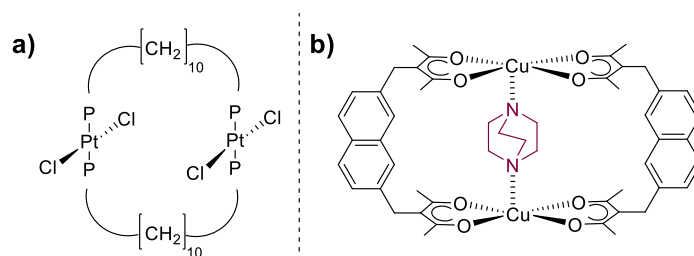


Figure 33. Les premiers exemples d'un auto-assemblage macrocycle métal-dirigé. a) 1^{er} exemple de l'auto-assemblage métal-dirigé d'un supra-macrocycle décrit dans la littérature, une bis-phosphine dinucléaire de Pt(II).⁷⁶ b) Le complexe bis-dicétone dinucléaire de Cu(II), 1^{er} exemple d'un hôte macrocyclique auto-assemblé.

De nombreux groupes de recherche leur ont emboité le pas et ont rapporté de nombreux exemples d'édifices métallo-moléculaires auto-assemblés (grilles, polygones, polyhédres, MOFs,...). Ces derniers représentent des édifices stables et statiques mais il existe d'autres édifices définis, des

⁷⁵ T. R. Cook, Y.-R. Zheng, P. J. Stang, *Chem. Rev.*, **2013**, 113, 734–777.

⁷⁶ A. J. Pryde, B. L. Shaw, B. Weeks, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 947–948.

dispositifs moléculaires qui sont capables sous l'effet d'un stimulus externe d'accomplir une tâche (senseur, stockage d'information,...).

2.3.2.1.1 Les édifices statiques en 2 ou 3 dimensions

Afin d'obtenir un auto-assemblage métal-dirigé de structures macrocycliques, les métaux de transition « nus » comme le Cu(I) tétraédrique, les octaédriques Fe(II), Co(II) et Ni(II), ainsi que les Pd(II) et Pt(II) plan carré, sont largement utilisés.⁷⁷ Mais pour pouvoir maîtriser le nombre de coordination autour du métal ainsi que la direction des liaisons de coordination, l'emploi de métaux « habillés » est un avantage. Des complexes de Pt(II) et de Pd(II) cis-protégés ont donc été développés et en présence de bi-pyridine (bPy), Fujita et ses collaborateurs ont mis en évidence le premier exemple de complexe tétranucléaire carré (Figure 34a).⁷⁸ Les polygones moléculaires auto-assemblés les plus étudiés resteront les carrés, mais de nombreux autres polygones aux formes diverses et variées (triangles, losanges, pentagones, hexagones,...) ont également été développés pendant ces vingt dernières années.⁷⁹

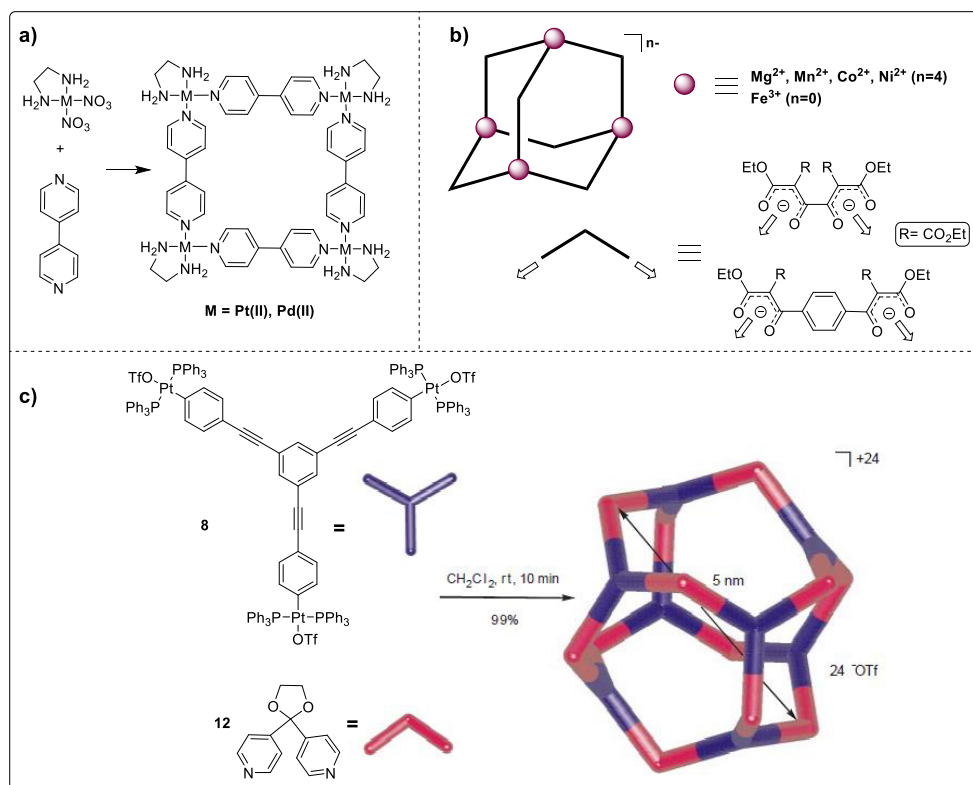


Figure 34. Les premiers exemples d'auto-assemblage métal-dirigé : carré (a),⁷⁸ cage (b),^{80,81} cuboctaèdre (c, image adaptée du *Nature*, 1999, 398, 796).⁸²

Concomitamment, des édifices en 3 dimensions ont été réalisés, ces édifices moléculaires constituent des cages pouvant accueillir des espèces chimiques. La construction de telles structures demande une reconnaissance métal-ligand encore plus spécifique que pour les polygones

⁷⁷ La différence entre les ions métalliques « nus » et « habillés » réside dans la nature des ligands liés au centre métallique, ils seront tous labiles dans le 1^{er} cas (par exemple, des ions NO₃⁻) et au moins un des ligands sera un chélate bidentate ou tridentate dans le 2^{ème} cas (par exemple, une diphenylphosphine).

⁷⁸ M. Fujita, J. Yazaki, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 5645–5647.

⁷⁹ R. Chakrabarty, P. Sarathi Mukherjee, P. J. Stang, *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 6810–6918.

moléculaires. La première avancée majeure dans ce domaine a été apportée par Saalfranks et ses collaborateurs qui ont décrit l'auto-assemblage 3D de plusieurs « adamantanoïdes ».⁸⁰ Ces tricycles peuvent être comparés aux cryptands de Lehn, ils peuvent donc accueillir des molécules chargées au sein de leur cavité. Les premiers adamantanoïdes de charge -4 ont été préparés à partir de malonate de diéthyle en présence de méthyl-lithium/sels métalliques de chlores (Mg^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+}) suivi par l'addition de chlorure d'oxalyle (Figure 34b). Il a également démontré que la taille de la cavité de l'adamantanoïde pouvait être agrandie en ajoutant un espaceur phénylène entre les deux pinces maloniques.⁸¹ De plus, un adamantanoïde neutre composé d'ions Fe^{3+} a pu être obtenu et étudié en voltamétrie cyclique, ces études ont montré une réduction réversible à 4 e^- prouvant qu'il n'existe aucune interaction électronique entre les centres Fe^{3+} .

Plus tard Stang rapporte un auto-assemblage métal-dirigé menant à une cage avec un degré de complexité largement supérieur, un cuboctaèdre à l'échelle du nanomètre composé de 8 sous-unités tridentes comportant 3 Pt(II) terminaux à 120° les uns des autres et de 12 sous-unités bidentes composées de 2 pyridines orientées à 108° (Figure 34c).⁸² Un autre cuboctaèdre peut également être obtenu avec des tridentes de pyridine et des bidentes de Pt(II). Ces polyèdres sont très symétriques, statiques, stables et facilement accessibles, ils représentent les premiers exemples d'auto-assemblage supramoléculaire métal-dirigé d'une taille aussi grande.

Les édifices moléculaires décrits dans la Figure 34 sont figures d'exemple en matière d'auto-assemblage métal-dirigé en polygones ou polyèdres, ce sont donc des structures « finies ». Cependant, il est possible de parvenir à des structures « infinies » en 3D comme les grilles, les polymères de coordination ou les MOFs. Dans la Figure 35 est représentée une grille moléculaire décrite par Fujita, celle-ci est composée de Cd(II) et de bPy.⁸³ Sur une petite échelle, l'assemblage de 4 Cd(II) « nu » et de 4 bPy conduit à la formation d'un carré mais chaque Cd(II), étant hexa-coordiné, peut se lier à 4 bPy et cela conduit à la formation d'une grille. Celle-ci est capable d'accueillir au sein de chaque carré des molécules aromatiques dérivées du benzène interagissant avec les pyridines par « π -stacking » et même de catalyser la cyanosilylation de dérivés du benzaldéhyde. Cet édifice moléculaire est donc non seulement facilement accessible, mais il a également des propriétés de reconnaissance moléculaire ainsi que des propriétés catalytiques faisant de lui un matériel moléculaire de grand intérêt.

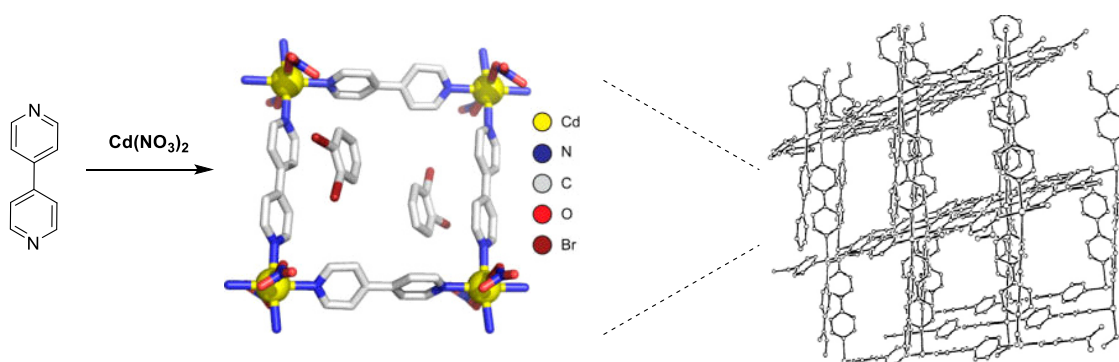


Figure 35. Réseau grillagé composé de Cd(II) et de bis-pyridine.⁸³ (Images adaptées du *Chem. Rev.*, 2013, 113, 734 et du *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 1151)

⁸⁰ R. W. Saalfrank, A. Stark, M. Bremer, H.-U. Hummel, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1990**, 29, 311–314.

⁸¹ R. W. Saalfrank, B. Hörner, D. Stalke, J. Salbeck, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 1179–1182.

⁸² B. Olenyuk, J. A. Whiteford, A. Fechtenkötter, P. J. Stang, *Nature*, **1999**, 398, 796–799.

⁸³ M. Fujita, Y. J. Kwon, S. Washizu, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 1151–1152.

Les polygones, polyèdres, grilles présentés ci-dessus sont des édifices moléculaires auto-assemblés stables et statiques mais si sous l'effet d'un stimulus externe ces édifices sont capable d'accomplir une tâche ils deviennent alors des appareils moléculaires, soit des senseurs (colorimétriques, fluorimétriques, électrochimiques), soit des commutateurs moléculaires. Ces derniers pouvant être l'objet de stockage d'informations sont détaillés ci-après.

2.3.2.1.2 Les commutateurs moléculaires

Des systèmes moléculaires présentant, sous l'effet d'un stimulus externe, une interconversion réversible et perceptible entre deux états stables aux propriétés distinctes, sont appelés « molecular switches » que je traduis par « commutateurs moléculaires ».⁸⁴ Les premiers exemples de mouvements moléculaires contrôlés ont été observés avec des « supramolécules » dans lesquelles la partie mobile et la partie statique sont liées par des liaisons non-covalentes. Ils sont représentés dans la Figure 36a, le système 1 représente un rotaxane à deux stations, le système 2 un 2-caténane asymétrique, le système 3 est un cycle comprenant un bras amovible et le système 4 représente une translocation de centre métallique.⁸⁵

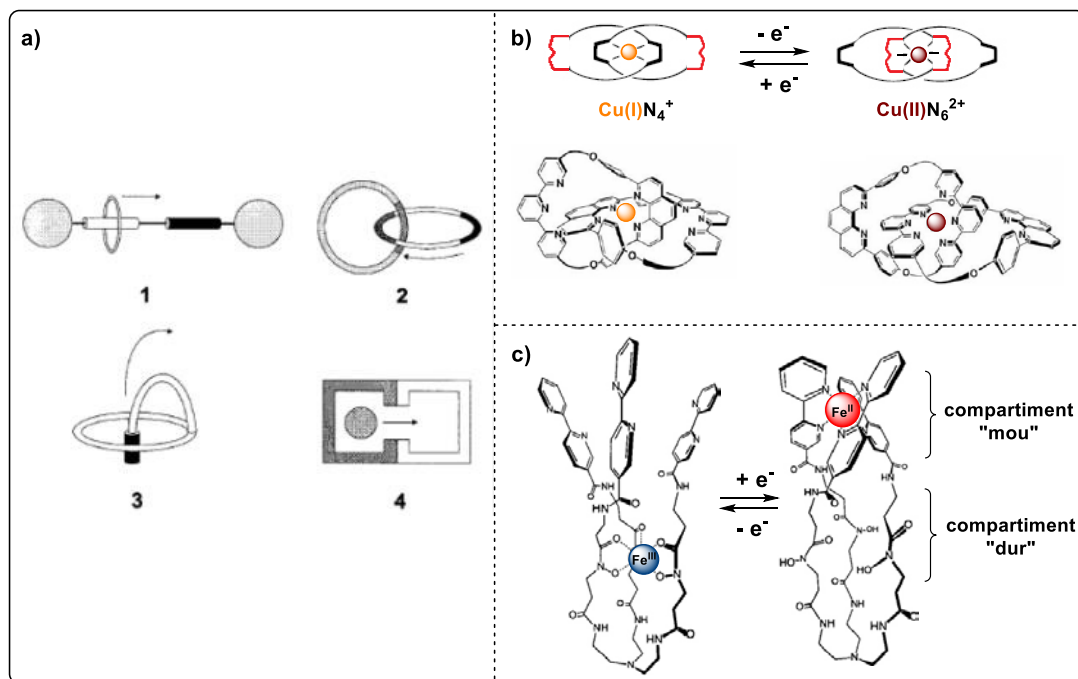


Figure 36. a) Les premiers exemples de commutateurs moléculaires (Image tirée du *Acc. Chem. Res.*, 2001, 34, 488). b) Exemple de système 2 : caténane de cuivre (Image adaptée du *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, 11980). c) Exemple de système 4 : translocation d'un ion de fer (Image adaptée du *Nature*, 1995, 374, 790).

Le système 2 détaillé dans la Figure 36b est un 2-caténane décrit par Sauvage en 1996, celui-ci contient deux anneaux coordinants asymétriques entrelacés, avec d'un côté une ter-pyridine (tPy) (tridentate) et de l'autre une phénantroline (bidentate).⁸⁶ Le Cu(I) préfère être tétra-coordiné et de géométrie tétraédrique, il se coordine donc aux phénantrrolines alors que le Cu(II), étant plus stable quand il est hexa-coordiné, se coordine aux tPy. Il est donc possible d'obtenir une interconversion

⁸⁴ *Molecular Switches*; Feringa, B. L., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2001**, pp 281–307.

⁸⁵ V. Balzani, L. Fabbrizzi, C. Mangano, P. Pallavicini, *Acc. Chem. Res.*, **2001**, 34, 488–493.

⁸⁶ A. Livoreil, C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 11980–11981.

réversible entre les deux formes sous contrôle électrochimique. Dans ce système ce que l'on observe c'est un mouvement de rotation autour d'un centre métallique de cuivre, c'est une « machine moléculaire » alors que dans le système 4 c'est le centre métallique qui est en mouvement entre deux sites de coordination différents. En effet, le système 4 décrit une translocation d'un centre métallique. L'exemple pionnier de ce type de commutateur moléculaire est celui apporté par Shanzer en 1995, il s'appuie sur un ligand tripode comportant deux compartiments distincts, l'un « mou » constitué de 3 bPy et l'autre « dur » composé de 3 hydroxamates (Figure 36c).⁸⁷ Le Fe(II), ion métallique mou ira se loger dans le compartiment pyridinique alors que le Fe(III), plus dur, ira se coordonner aux hydroxamates, ainsi on obtient une translocation réversible du centre métallique de fer entre les deux sites de coordination déclenché par électrochimie.

2.3.2.2 Les porphyrines en CSC

Les porphyrines sont largement utilisées en CSC, et pour cause, les porphyrines métallées par des métaux de transition de petites tailles (Fe, Cu, Zn,...) sont très stables, elles peuvent donc former des supramolécules lorsqu'elles sont en présence d'un ligand coordonnant exogène ou placé en périphérie de la porphyrine. La Figure 37 résume les oligoporphyrines formées en fonction des différentes liaisons non-covalentes fournies par la métalloporphyrine, à travers une coordination axiale, un ligand périphérique ou par un large ion métallique.⁸⁸

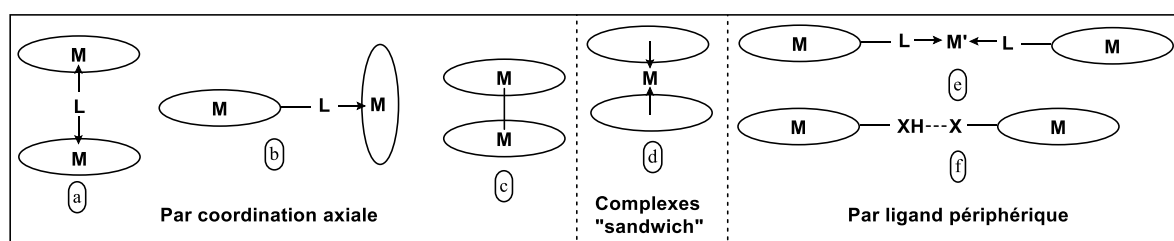


Figure 37. Les trois grands types de liaisons non-covalentes menant à des oligoporphyrines. a) par un ligand multidentate b) par un ligand périphérique d'une porphyrine c) par une liaison métal-métal d) liaison par l'intermédiaire de larges ions métalliques e) par un ligand périphérique lié à un ion métallique externe f) par liaison faible entre deux ligands périphériques.

Les métalloporphyrines portant à leur périphérie des sites de liaisons supplémentaires (Figure 37b, d et e) peuvent conduire à un auto-assemblage dirigé puisqu'en fonction des ions métalliques utilisés il ne reste plus qu'un ou deux sites de coordination vacants. Ainsi on peut obtenir des édifices supramoléculaires en 2 ou 3 dimensions pouvant atteindre l'échelle du nanomètre.

Kobuke et ses collaborateurs ont décrit en 2003 l'auto-assemblage de tétra-imidazolyl-porphyrines de zinc menant selon les conditions soit à un polymère de coordination, soit à un dimère de métalloporphyrines (Schéma 9).⁸⁹ En effet, les imidazoles sont à la fois accepteurs et donneurs de liaisons hydrogène, donc dans un solvant aprotique tel que le CHCl_3 l'oligomérisation est favorisée tandis que la présence d'un solvant protique tel que le MeOH favorise la formation du dimère.

⁸⁷ L. Zelikovich, J. Libman, A. Shanzer *et al.*, *Nature*, **1995**, 374, 790–792.

⁸⁸ I. Beletskaya, V. S. Tyurin, A. Yu. Tsivadze, R. Guillard, C. Stern, *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 1659–1713.

⁸⁹ N. Nagata, S.-I. Kugimiya, E.-I. Fujiwara, Y. Kobuke, *New J. Chem.*, **2003**, 27, 743–747.

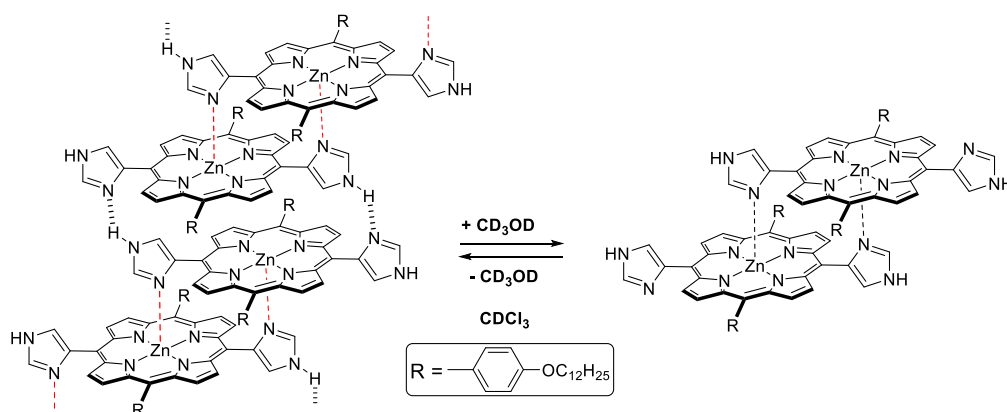


Schéma 9. Auto-assemblage de tétra-pyridyl-porphyrine en polymère de coordination ou en dimère de métalloporphyrines.⁸⁹

Plus tard, en s'appuyant sur le même principe, son groupe a été en mesure de former des nano-anneaux supramoléculaires par auto-assemblage (Schéma 10a), mimes des « light-harvesting complexes (LHs) », complexes présents dans les bactéries photosynthétiques violettes et capables de capter la lumière.⁹⁰ L'auto-assemblage se produit en présence d'une ter-porphyrine comportant deux fonctions imidazole en position terminale et de $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ dans le CHCl_3 et ceci a été confirmé par chromatographie GPC. Cet édifice est capable d'accueillir en son sein un ligand tétrapode composé de pyridine terminale (Tetra-Py), théoriquement seuls 3 pyridines sont coordonnés au nano-anneau laissant une pyridine libre pouvant par la suite être modifiée (Schéma 10b). Il est également possible de former des liaisons covalentes entre les 3 ter-porphyrines par catalyse et ceci permet d'améliorer les réactions de transfert électronique au sein du supra-macrocycle.

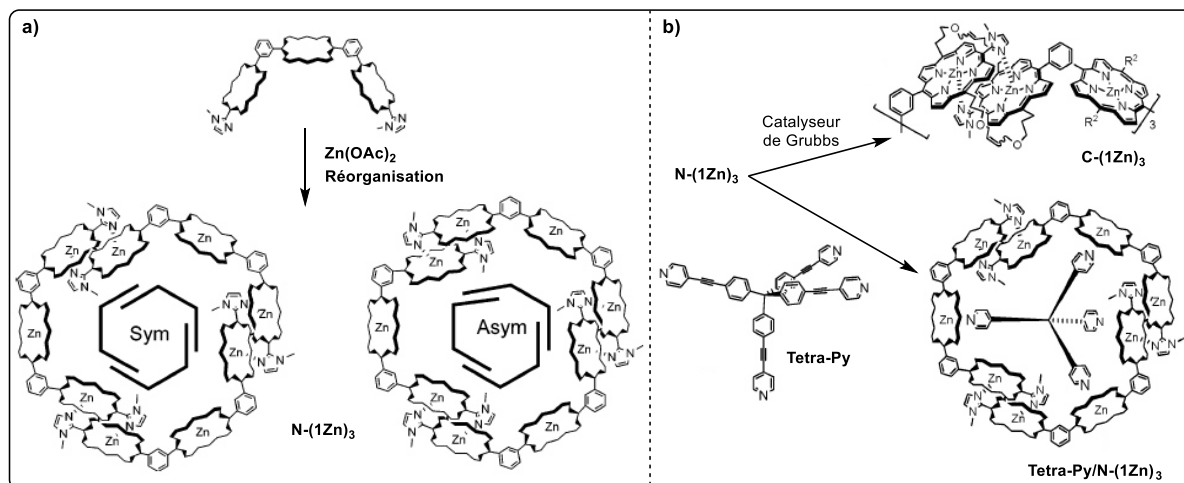


Schéma 10. a) Nano-anneaux supramoléculaires de ter-porphyrine obtenus par auto-assemblage. b) Modifications des nano-anneaux par catalyse afin d'obtenir une liaison covalente entre les ter-porphyrines ou par inclusion d'un ligand tétrapode. Images tirées du *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 8668.

Anderson *et al.* ont décrit la synthèse d'un nano-anneau totalement π -conjugué, il s'agit d'un octamère de porphyrines reliées par des liaisons butadiyne (Schéma 11).⁹¹ Ce nano-anneau a été obtenu avec un rendement plus qu'acceptable (14 %) en utilisant une méthode ingénieuse, l'utilisation d'un octamère linéaire de porphyrine de zinc ($n\text{P}_8$) en présence d'un « template » octapode comportant des pyridines en position terminale (**Octa-Py**). Il se forme alors par auto-

⁹⁰ Y. Kuramochi, A. Satake, Y. Kobuke, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 8668–8669.

⁹¹ M. Hoffmann, C. J. Wilson, B. Odell, H. L. Anderson, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 3122–3125.

assemblage, un complexe (**Octa-Py-nP₈**) de stœchiométrie 1:1 confirmé par spectroscopies UV-visible et RMN ¹H. Le template **Octa-Py** pré-organise la structure de l'octamère **nP₈** et permet de former le complexe **Octa-Py-cP₈** en favorisant une cyclisation plutôt qu'une polymérisation au moment du couplage oxydant par catalyse palladium/cuivre, utilisant le diiode comme oxydant. Ensuite en ajoutant de la pyridine dans le milieu, le « template » est décomplexé pour conduire au nano-anneau **cP₈**. Ce dernier est beaucoup moins rigide en solution que sa forme complexée au « template », en effet son spectre UV-visible est similaire à l'octamère linéaire **nP₈** (820 nm vs 800 nm respectivement), alors que les complexes **Octa-Py-cP₈** et **Octa-Py-nP₈** présentent un spectre UV-visible déplacé vers le rouge (858 nm et 850 nm respectivement).

En utilisant la synthèse par « template », il est possible de réaliser des nano-anneaux contenant jusqu'à 24 unités de porphyrines et la récente étude de leurs propriétés photo-physiques a permis de mettre en évidence une haute et très rapide délocalisation de l'excitation tout au long de ces chromophores cycliques.⁹² Ces édifices sont d'excellents mimes de LHs et pourraient être utilisés dans des appareils synthétiques.

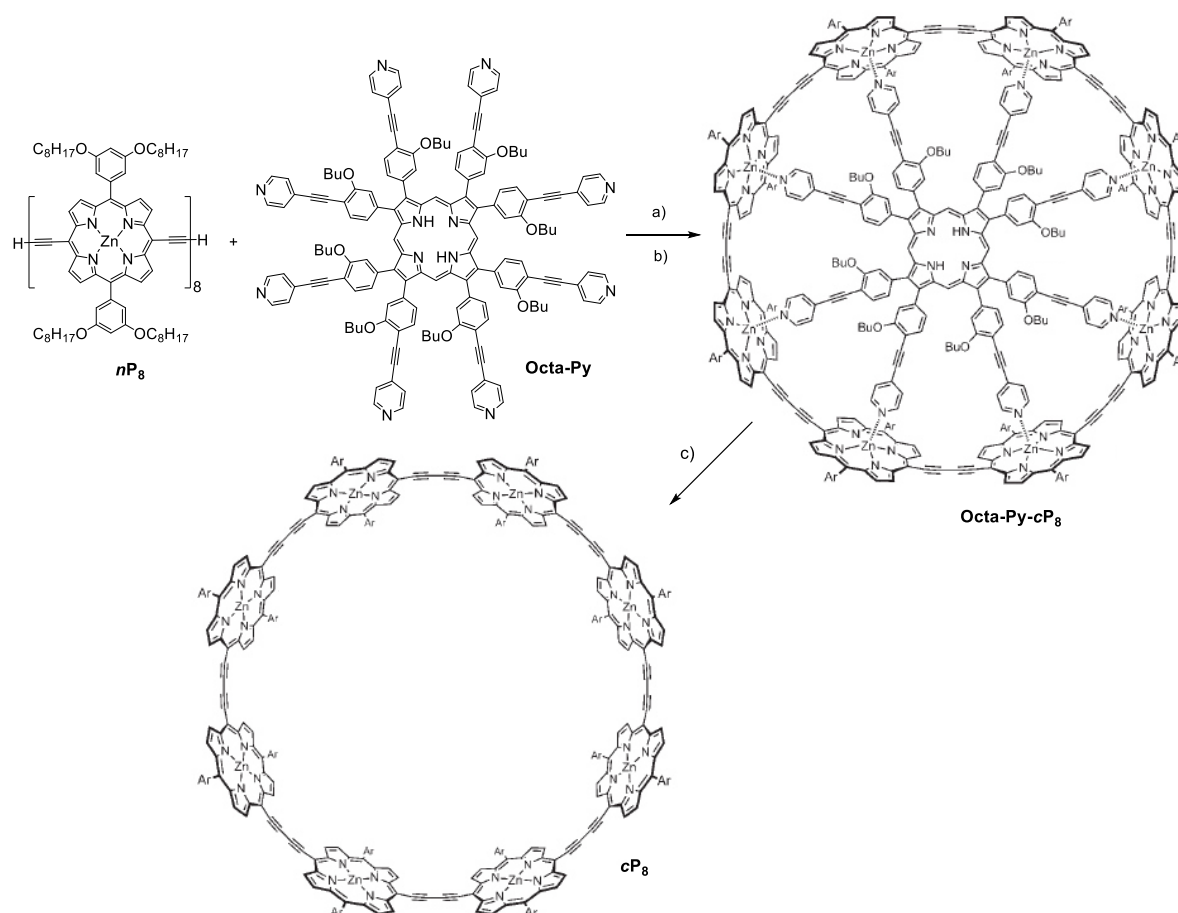


Schéma 11. Synthèse d'un nano-anneau de porphyrine π -conjugué dirigée par une matrice octapode. a) Auto-assemblage dans le CHCl_3 . b) $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, CuI, $i\text{Pr}_2\text{NH}$, I_2 , air, 60 °C. c) pyridine. Les images des nano-anneaux ont été tirées de l'article *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46, 3122.

Les exemples d'auto-assemblages supramoléculaires de métalloporphyrines sont nombreux, néanmoins à ce jour il n'est décrit aucun mouvement induit de translocation réversible d'ions métalliques au sein de ces édifices qui constituerait un exemple de commutateur moléculaire

⁹² C.-K. Yong, P. Parkinson, D. V. Kondratuk, W.-H. Chen, A. Stannard, A. Summerfield, J. K. Sprafke, M. C. O'Sullivan, P. H. Beton, H. L. Anderson, L. M. Herz, *Chem. Sci.*, **2015**, 6, 181–189.

(Schéma 12). Il reste donc encore un large champ d'investigations dans ce domaine que nous explorons au laboratoire.

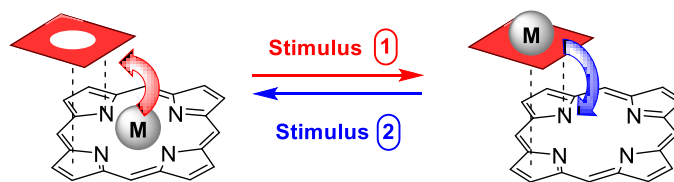


Schéma 12. Translocation d'ion métallique au sein d'un complexe supramoléculaire de porphyrine.

2.3.3 Les antécédents du laboratoire en CSC

Au laboratoire, un processus de transmétallation couplée à une translocation a été mis en évidence avec un complexe dinucléaire de Pb(II) au sein de la porphyrine mono-anse mono-acide **15** (Schéma 13).⁹³ En ajoutant un équivalent de sels de Pb(II) à la porphyrine **15** base libre en solution dans le DMSO- d_6 en présence de DIPEA, on forme quantitativement et instantanément le complexe mononucléaire de Pb(II) **15^{Pb}** à température ambiante. Tout comme pour la métallation de la porphyrine bis-anse bis-acide **4** par le Pb(II), la présence d'un contre-ion intramoléculaire accélère l'insertion du Pb(II) dans la porphyrine **15** puisque celle-ci est instantanée à température ambiante alors qu'il faut chauffer au moins à 50 °C pendant plusieurs heures pour métaller les porphyrines classiques. Le carboxylate suspendu doit jouer un rôle dans l'étape de déconvolution du Pb(II) et permet de former plus facilement le complexe SAT, intermédiaire de métallation (Schéma 13), et ceci permet de supposer que le Pb(II) est OOP en position « interne », inséré du côté de l'anse.

Lorsqu'un équivalent de Pb(OAc)₂ est ajouté au complexe **15^{Pb}**, un nouveau complexe est obtenu quantitativement et instantanément, c'est un complexe dinucléaire de Pb(II) dans lequel chaque Pb(II) est dans un mode de coordination différent. En effet, l'un des deux Pb(II) est coordonné au carboxylate suspendu de l'anse ainsi qu'à un ion acétate, tandis que l'autre Pb(II) est en coordination OOP « externe ». Ceci est confirmé par le spectre RMN ¹H de ce nouveau complexe qui montre un signal très blindé à environ 0.2 ppm correspondant à un AcO⁻ lié au Pb(II) mais la preuve indiscutable provient de la structure RX de ce complexe (Schéma 13). Celle-ci confirme bien que l'un des Pb(II) est en coordination OOP en position « externe » et que le deuxième atome de Pb(II) est suspendu au-dessus de la porphyrine sans interaction avec celle-ci, lié à l'anse et à un ion acétate. Ce 2^{ème} Pb(II) est stabilisé par une seconde sphère de coordination fournie par une liaison hydrogène entre une fonction amide de l'anse et l'acétate lié. Ce nouveau mode de coordination a été baptisé « Hanging ATop ou HAT » en opposition au complexe SAT où l'ion métallique interagit avec la porphyrine et le nouveau complexe dinucléaire de Pb(II) est noté **15_{Pb}.PbOAc**.⁹⁴

Ce dernier est également obtenu instantanément à température ambiante. Cette accélération peut provenir de la pré-complexation par un atome de Pb(II) (Pb₁) induisant une déformation de macrocycle porphyrinique facilitant l'insertion du 2^{ème} atome de Pb(II) (Pb₂), en comparaison avec le processus de transmétallation Pb→Bi mis en évidence plus tôt. On s'attend donc à ce que Pb₂ arrive du côté opposé à l'anse puisque celle-ci est déjà occupée par Pb₁ il s'en suit une transmétallation Pb₁→Pb₂ couplée à un mouvement de Pb₁ qui change de site de coordination,

⁹³ S. Le Gac, B. Najjari, L. Fusaro, T. Roisnel, V. Dorcet, M. Luhmer, E. Furet, J.-F. Halet, B. Boitrel, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 3724–3726.

⁹⁴ La notation **1_M.M'** est utilisée pour un complexe porphyrinique dinucléaire au sein duquel le métal M est en coordination OOP et le métal M' est en coordination HAT.

quittant la porphyrine pour être lié à l'anse et à un AcO^- (Schéma 13). Ce fut le premier exemple de translocation d'un ion métallique observé au sein d'un complexe métallique de porphyrine.

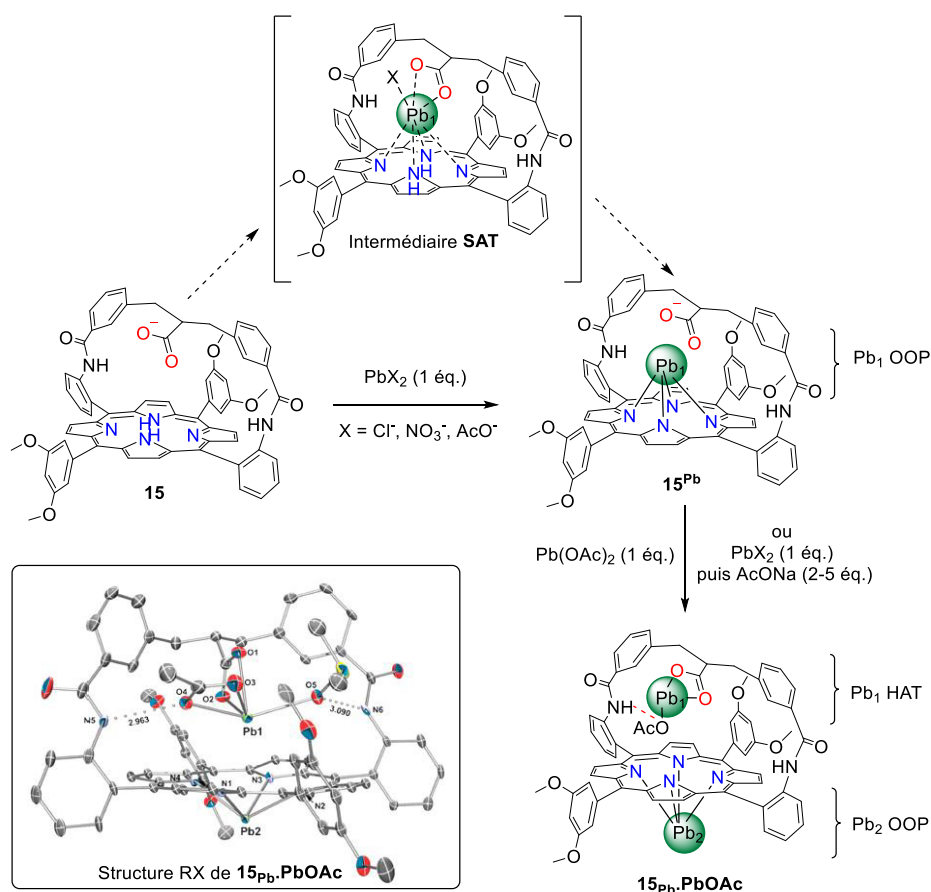


Schéma 13. Mise en évidence d'un nouveau mode de coordination au sein d'un complexe porphyrinique par spectroscopies RMN ^1H et ROESY ainsi que par sa structure RX : la coordination « HAT ». Expériences de métallation suivies par spectroscopie RMN ^1H dans le DMSO-d_6 en présence de DIPEA (500 MHz, 298 K). Structure RX empruntée du *Chem. Commun.*, 2012, 48, 3724. Distances en Å° : $\text{Pb}_1\text{-Pb}_2$ 3.727, $\text{Pb}_2\text{-24PM}$ 1.383, $\text{Pb}_1\text{-24PM}$ 2.323.

A la suite de ce travail, des études de métallation ont également été entreprises avec succès avec la porphyrine **4**. Il s'est avéré que lorsque l'on place le complexe C_2 -symétrique **4Pb₂** en présence d'ions AcO^- , il se forme un nouveau complexe qui a toutes les caractéristiques d'une espèce dissymétrique.⁹⁵ En effet, dans ce complexe, les deux atomes de plomb n'ont pas le même mode de coordination, l'un est en coordination OOP et n'est donc uniquement lié qu'à la porphyrine alors que l'autre atome de plomb est suspendu au-dessus de la porphyrine sans aucune interaction avec celle-ci et lié au carboxylate suspendu et à un ion acétate (Schéma 14). Cet atome de Pb(II) est en coordination HAT, tout comme dans le complexe **15_{Pb}.PbOAc**, et le nouveau complexe a été nommé **4_{Pb}.PbOAc**. Sa formation a été démontrée par des analyses RMN à température variable et ROESY. Bien que la structure RX de ce complexe n'ait pu être obtenue, la structure RX de **4_{Bi}.PbOAc** permet de discuter de la position d'un Pb(II) HAT au sein de la porphyrine **4** (Figure 38).

En effet, on peut voir que le Pb(II) HAT est suspendu au-dessus du plan de la porphyrine sans aucune interaction directe avec celle-ci, la plus petite distance Pb-N étant de 2.953 Å. Le Pb(II) HAT est pentacoordiné, lié aux deux atomes d'oxygène du carboxylate bis-hapto de l'anse, aux deux atomes d'oxygène d'un ion AcO^- et à une molécule de DMSO.

⁹⁵ B. Najjari, S. Le Gac, T. Roisnel, V. Dorcet, B. Boitrel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 16017–16032.

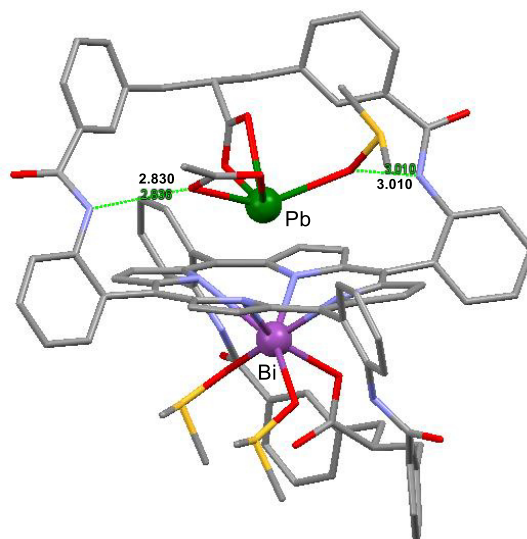


Figure 38. Structure RX du complexe $4_{Bi}.PbOAc$. Distances en Å : Bi-24PM 1.559, Pb-24PM 2.231, Bi-Pb 3.802. Les atomes d'hydrogène ont été retirés par souci de clarté.

Il faut aussi noter que l' AcO^- et la molécule de DMSO liés au métal établissent chacun une liaison hydrogène avec le NH d'une fonction amide de l'anse et ceci stabilise fortement le Pb(II) HAT. De l'autre côté de la porphyrine se trouve le Bi(III) OOP heptacoordiné aux 4 atomes d'azote de la porphyrine et à 3 atomes d'oxygène provenant chacun du carboxylate intramoléculaire, et de deux molécules de DMSO. La flexibilité et le design de l'anse permet donc à la porphyrine **4** de former des complexes hétéro-bimétalliques avec de larges ions métalliques tels que le Bi(III) et le Pb(II).

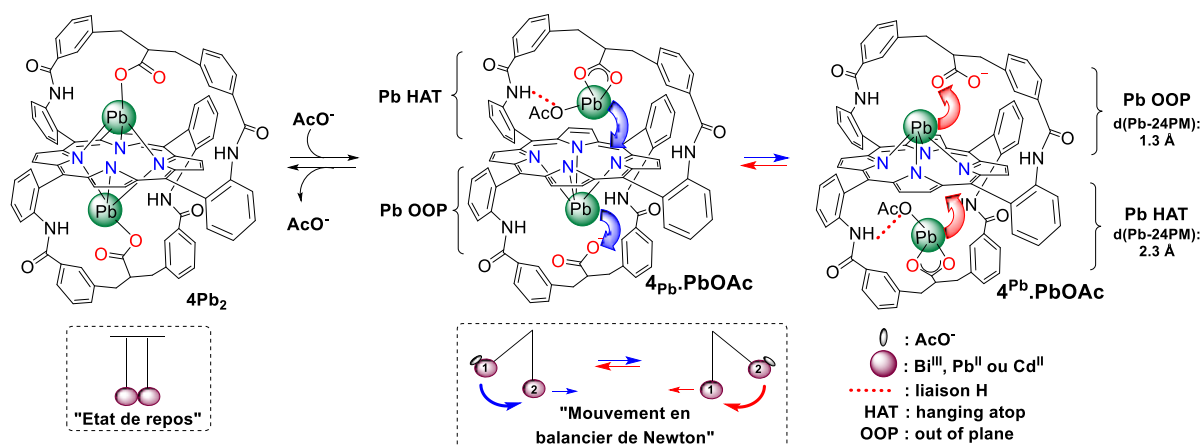


Schéma 14. Processus de double translocation observé dans les complexes bimétalliques de la porphyrine **4** avec le Pb(II), le Bi(III) et le Cd(II).⁹³

Par ailleurs, le complexe $4_{Pb}.PbOAc$ présente une dynamique inédite des ions métalliques. En effet, $4_{Pb}.PbOAc$ possède deux états dégénérés en équilibre grâce à une double translocation intramoléculaire, couplée et compartimentée des atomes de plomb ressemblant au mouvement d'oscillation d'un balancier de Newton qui n'aurait que deux boules. Cette dynamique a été nommée le « Newton cradle-like device (NCD) » (Schéma 14). Pour passer d'une forme à l'autre de ce complexe, l'atome de plomb en coordination HAT migre pour se lier à la porphyrine, perd son AcO^- et devient alors OOP, simultanément l'autre atome de plomb en coordination OOP se décoordine de la porphyrine pour aller se lier à l'anse opposée et à un AcO^- pour devenir HAT et vice-versa. Il est possible de revenir au complexe $4Pb_2$ par précipitation des ions AcO^- passant ainsi d'un état de « actif » à un état « repos » du NCD, il s'agit donc ici d'un contrôle allostérique.

Ce processus de NCD a également été observé avec les complexes homo-bimétalliques de Bi(III) et de Cd(II). Le complexe bimétallique de Cd(II) se comporte similairement au complexe de Pb(II),⁹⁶ tandis que pour le complexe homo-bimétallique de Bi(III), le passage de NCD actif à inactif s'effectue par contrôle acido-basique.⁹⁵

Seuls deux exemples de double translocation d'ions métalliques sont décrits dans la littérature (Schéma 15). L'un décrit par Fabrizio et ses collaborateurs, est une double translocation de deux atomes de Cu(II) au sein d'un macrocycle polyaza ditopique sous contrôle acido-basique.⁹⁷ En milieu acide, le Cu(II) préfère se coordonner aux pyridines protonées tandis qu'en milieu basique il a plus d'affinité pour les amines. L'autre exemple est décrit par Reinaud et ses collaborateurs, il s'agit d'une double translocation de deux ions métalliques différents, du zinc et du cuivre, au sein d'un calix[6]arène ditopique déclenchée par voie électrochimique.⁹⁸ En effet, le site de coordination composé d'imidazoles est affiné du Cu(II) alors que l'autre site composé de triazoles a plus d'affinité pour le Cu(I), par conséquent par oxydo-réduction, le centre de cuivre transmette le Zn(II) et simultanément ce dernier va se coordonner au compartiment libéré par le cuivre.

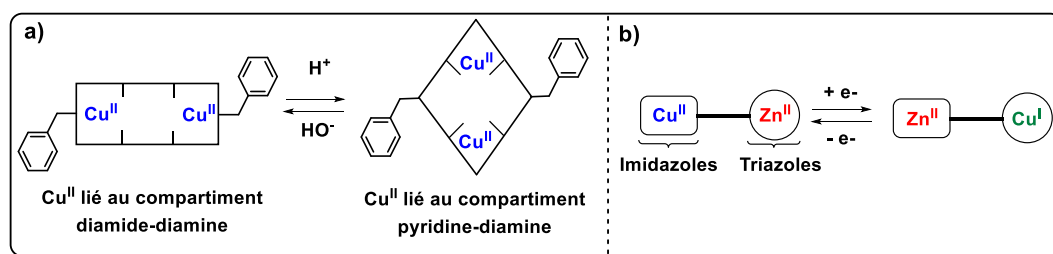


Schéma 15. Les deux exemples de double translocation d'ions métalliques au sein d'un ligand ditopique.

Dans ces deux exemples, la double translocation des ions métalliques est induite par un stimulus extérieur, ce sont donc des modèles de commutateurs moléculaires, alors que dans le cas du NCD le mouvement des ions métalliques est inhérent à notre système à cause des deux formes dégénérées des complexes homo-bimétalliques. Afin d'obtenir une double translocation couplée et contrôlée des ions métalliques, il est indispensable de désymétriser les complexes bimétalliques et d'en obtenir deux états stables (Schéma 16).

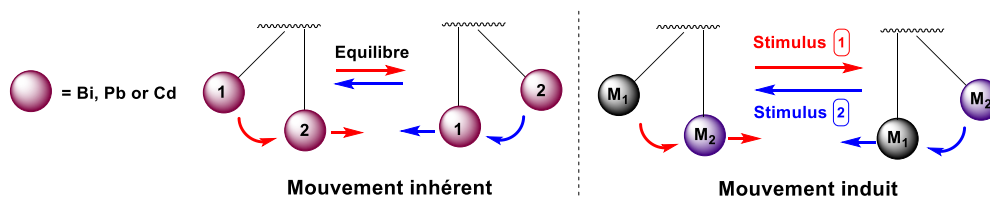


Schéma 16. Translocation inhérente ou contrôlée d'ions métalliques

Dans ce but, plusieurs expériences de formation de complexes hétéro-bimétalliques ont été entreprises avec la porphyrine **4** et 3 complexes ont pu être obtenus, **4_{Hg}.PbOAc**, **4_{Cd}.PbOAc** et **4_{Bi}.PbOAc**.^{95,96,99} Il est important de noter qu'il n'existe que peu d'exemples de ligands porphyriniques qui peuvent former de manière rapide et stable des complexes hétéro-bimétalliques avec de larges ions métalliques tels que le Pb(II), le Hg(II), le Bi(III) et le Cd(II). Dans ces 3 complexes

⁹⁶ S. Le Gac, L. Fusaro, V. Dorcet, B. Boitrel, *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 13376–13386.

⁹⁷ Fabrizio, L. F. Foti, S. Patroni, P. Pallavicini, A. Taglietti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5073–5077.

⁹⁸ B. Colasson, N. Le Poul, Y. Le Mest, O. Reinaud, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 4393–4398.

⁹⁹ S. Le Gac, L. Fusaro, T. Roisnel, B. Boitrel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 6698–6715.

hétéro-bimétalliques, l'atome de Pb(II) est toujours en coordination HAT, témoignant d'une forte et meilleure affinité du Pb(II) pour l'anse lorsqu'un autre métal est lié à la porphyrine en coordination OOP (Figure 39).

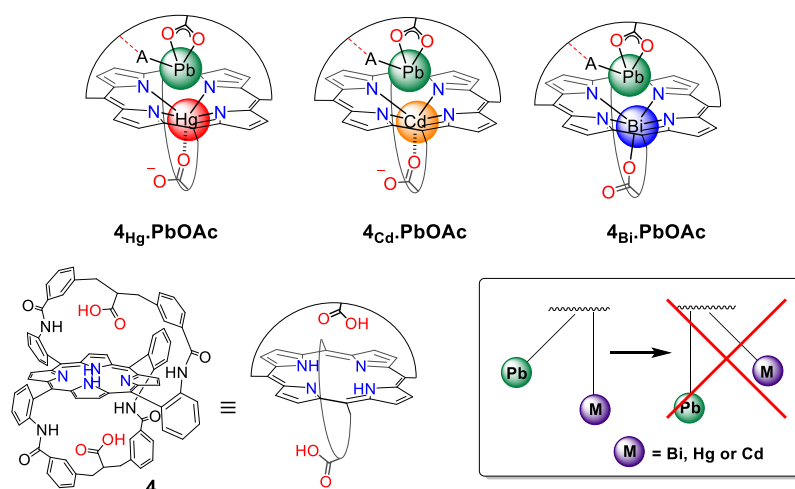


Figure 39. Les 3 complexes hétéro-bimétalliques obtenus avec la porphyrine bis-anse 4.

Néanmoins un processus intéressant a été mis en évidence avec le complexe **4_{Hg}.PbOAc**, en effet celui-ci, comme le complexe hétéro-bimétallique **4_{Cd}.PbOAc**, possède deux formes dégénérées en équilibre intra- et intermoléculaire, on a donc ici un mouvement non compartimenté. Le Hg(II) est en échange intramoléculaire, il passe d'un côté à l'autre de la porphyrine en traversant le cycle porphyrinique, alors que le Pb(II) passe d'une anse à l'autre par un échange intermoléculaire, deux atomes de plomb différents sont donc en jeu (Schéma 17). Par ailleurs, il est possible de passer d'une dynamique où le mouvement des ions métalliques est non compartimenté (dynamique n° 1 : **4_{Hg}.PbOAc**) à une autre où le mouvement est compartimenté (dynamique n° 2 : **4_{Pb}.PbOAc**) par ajout d'un effecteur chimique. En effet, l'ajout d'un excès de DMAP au complexe **4_{Hg}.PbOAc** tire l'équilibre vers la formation d'un complexe homo-bimétallique de Hg(II) C₂-symétrique **4(Hg.DMAP)₂** et concomitamment il se forme le complexe dinucléaire de Pb(II) **4_{Pb}.PbOAc**. Pour revenir à **4_{Hg}.PbOAc**, il suffit d'ajouter un excès d'AcO⁻ dans le milieu, ce processus est donc réversible et peut être qualifié d'évolution constitutionnelle dynamique ou ECD.⁹⁹

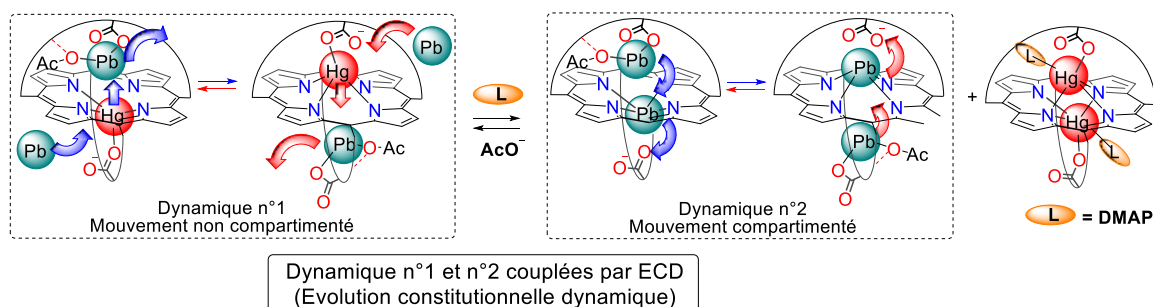


Schéma 17. L'évolution constitutionnelle dynamique.

Deux processus sans précédent impliquant des dynamiques d'ions métalliques ont donc été mis en évidence au laboratoire, le NCD et l'ECD, mais pour le moment nous ne sommes pas en mesure d'obtenir un commutateur moléculaire avec les complexes métalliques de porphyrines à anse. D'autres systèmes doivent donc être conçus afin d'obtenir un mouvement induit, contrôlé et réversible des ions métalliques au sein de nos porphyrines.

Objectifs

| Objectifs

OBJECTIFS

1 Incorporation et vectorisation d'un α -émetteur : le ^{213}Bi

Les porphyrines à anse(s) avec acide(s) carboxylique(s) suspendu(s) développées au laboratoire possèdent une excellente cinétique d'insertion du Bi(III) à température ambiante grâce à leur(s) contre-ion(s) intramoléculaire(s). De plus, le complexe métallique formé étant stable, une application de ces porphyrines en α -radioimmunothérapie est donc envisageable. Des résultats encourageants ont déjà obtenus pour l'insertion du ^{213}Bi dans la porphyrine **4** (75% à 75 °C et 35% à 40 °C) mais ils restent néanmoins à être optimisés.¹⁸

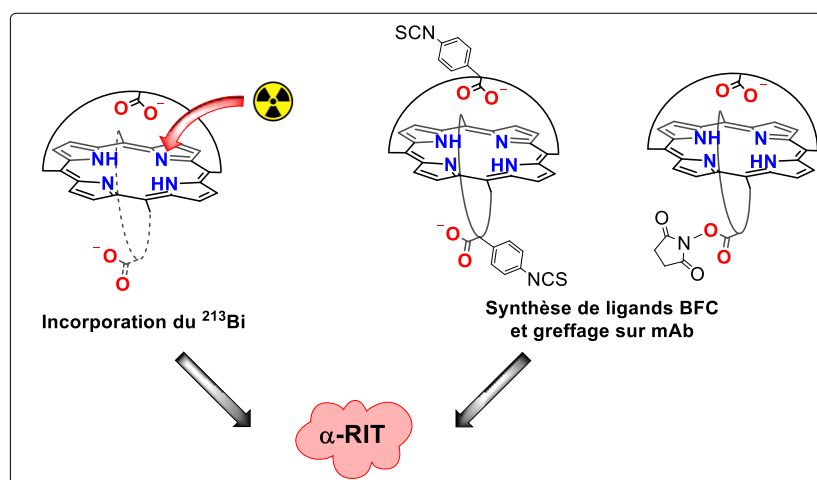


Schéma 18. Objectifs en vue d'une potentielle application en α -radioimmunothérapie.

Pour cela il faudra trouver de meilleures conditions d'insertion du ^{213}Bi au sein de nos macrocycles porphyriniques, l'idéal serait d'avoir des conditions compatibles avec l'utilisation d'un anticorps autrement dit une température inférieure à 40 °C, un pH compris entre 5 et 7, sans solvant organique ou avec le moins possible. L'utilisation du processus de transmetallation $\text{Pb} \rightarrow \text{Bi}$ mis en évidence avec les isotopes froids pourrait nous permettre d'atteindre ces conditions.⁹³

Une fois les conditions d'insertion optimisées, la deuxième étape sera la vectorisation de l' α -émetteur à travers le greffage de la porphyrine sur un anticorps monoclonal. Afin d'obtenir ce greffage il faudra synthétiser des porphyrines à anse avec des fonctions réactives et ensuite effectuer le greffage sur un anticorps possédant au moins une lysine accessible (Schéma 18).

2 Synthèse de porphyrines hydrosolubles à anse

Les porphyrines à anse(s) élaborées au laboratoire ne sont que très peu solubles en solution aqueuse voire pas du tout pour les porphyrines à deux anse. Ceci peut compliquer la phase de greffage sur anticorps qui a lieu dans des solutions aqueuses ou avec le minimum de DMSO pour ne pas dégrader l'anticorps. L'utilisation de porphyrines hydrosolubles est une solution à cet éventuel problème.

Par ailleurs, l'obtention de ces porphyrines permettrait d'obtenir une métallation de celles-ci par de gros ions métalliques avec de bonnes constantes cinétiques et thermodynamiques mais dans l'eau cette fois. Une telle capacité permet d'envisager un grand nombre d'applications biologiques

Objectifs

(traitement d'intoxication aux métaux lourds, imagerie,...) ouvrant ainsi un nouveau champ d'investigations pour ces porphyrines à anses acides.

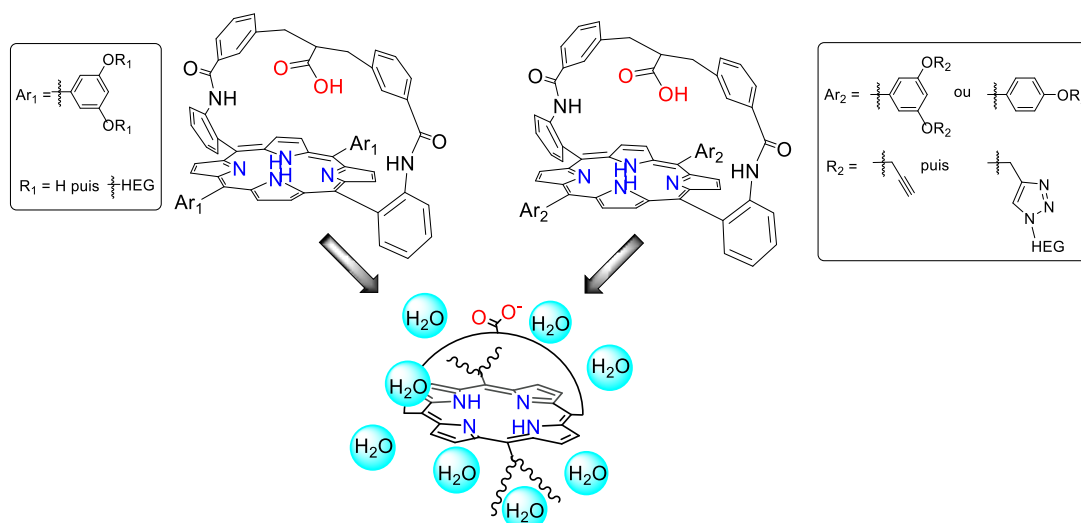


Schéma 19. Cibles visées dans le but d'obtenir des porphyrines hydrosolubles.

Les deux stratégies de synthèse envisagées sont décrites dans le Schéma 19, la première étant la synthèse d'une porphyrine mono-anse avec des fonctions résorcinol en position *méso* puis une O-alkylation de ceux-ci par de l'hexaéthylène glycol. La seconde stratégie est plus convergente, d'une part une porphyrine mono-anse avec des fonctions alcyne en position *méso* est synthétisée et d'autre part on prépare un hexaéthylène glycol portant une fonction azoture, puis ces deux synthons seront assemblés par chimie « click ».

3 Accès à une nouvelle chimie supramoléculaire de coordination

La mise en évidence du nouveau mode de coordination HAT en chimie des porphyrines permet de considérer, avec les complexes bimétalliques formés avec les porphyrines à anses développées au laboratoire, un commutateur moléculaire reposant sur une double translocation des ions métalliques. En effet, ce genre de système nécessite un ligand ditopique, ce qui est le cas de nos porphyrines, elles présentent deux sites de coordination de l'anse qui sont leur acide carboxylique suspendu et le macrocycle pyrrolique. En obtenant des complexes hétéro-bimétalliques bistables, sous l'effet d'un stimulus externe, on pourrait obtenir un mouvement induit de double translocation des ions métalliques (Schéma 20).

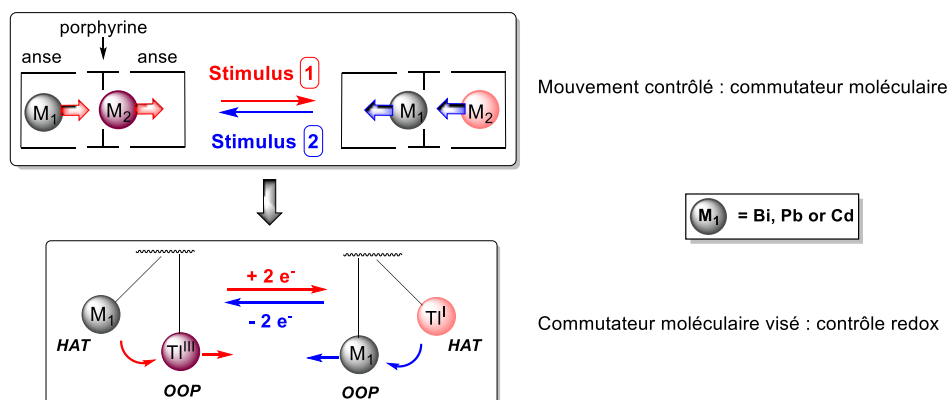


Schéma 20. Complexes hétéro-bimétalliques de thallium vers un commutateur moléculaire contrôlé par oxydoréduction.

Pour ce faire nous avons choisi d'utiliser le thallium, car cet élément possède deux états oxydés stables connus pour métalliser les porphyrines, le Tl(I) et le Tl(III). Au sein d'un complexe hétéro-bimétallique de thallium on peut envisager deux états stables avec d'un côté le Tl(I) monovalent coordonné au carboxylate de l'anse en coordination HAT tandis que l'autre métal M_1 sera en coordination OOP et dans le deuxième état, le Tl(III) sera lié à la porphyrine en coordination OOP alors que le métal M_1 sera en coordination HAT. Ainsi par oxydo-réduction, on pourra passer réversiblement d'un complexe hétéro-bimétallique de Tl(I) à un de Tl(III) (Schéma 20).

4 Synthèse et étude de coordination de sous-unités bimétalliques et dynamiques en vue d'auto-assemblages permutable

Un grand nombre de complexes supramoléculaires de coordination comportant des porphyrines sont décrits dans la littérature, il en existe plusieurs sortes qui diffèrent par leur mode de jonction (métal, cation, liaison faible,...) mais ils possèdent tous un point commun, le groupement donneur induisant un auto-assemblage est toujours placé sur une position *méso* de la porphyrine. Les porphyrines à anse(s) avec acide(s) carboxylique(s) suspendu(s) développées au laboratoire sont fonctionnalisables en α de l'acide carboxylique, donc en ajoutant des fonctions connues pour donner lieu à un auto-assemblage métal-dirigé (cyano, acide carboxylique, aniline ou pyridine), nous envisageons d'obtenir un nouveau genre de complexes supramoléculaires de coordination dont l'auto-assemblage *via* l'anse sera dirigé par un métal exogène et sa structure déterminée par le métal coordonné à la porphyrine. En effet, la forme de l'anse et donc l'orientation du groupement donneur, varie en fonction du mode de coordination du métal inséré dans la porphyrine (OOP, HAT ou SAT). Les molécules visées sont des porphyrines bis-anse mais aussi mono-anse afin de pouvoir réaliser des études comparatives de coordination (Figure 40).

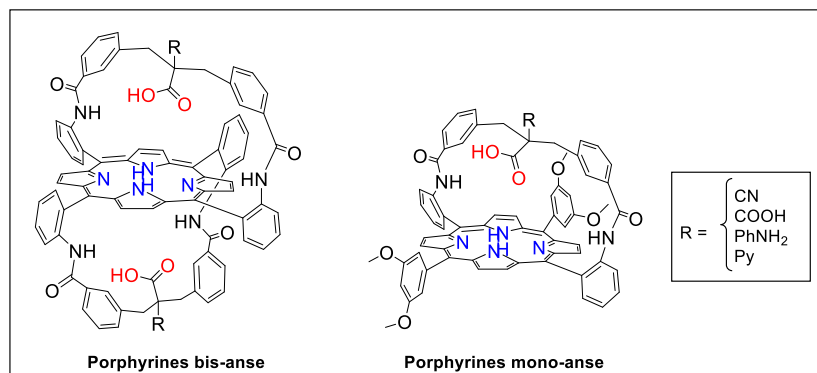


Figure 40. Molécules ciblées en tant que sous-unité dynamique en vue d'obtenir un auto-assemblage.

Le complexe supramoléculaire de coordination, s'il est obtenu, pourra être fini ou infini et composé de sous-unités porphyriniques bimétalliques avec les ions métalliques coordonnés au cycle porphyrinique différents des ions métalliques de jonction liés au(x) groupement(s) R. Il sera alors possible de moduler cet édifice moléculaire réversiblement en utilisant les différents processus mis en évidence au laboratoire, par exemple en partant d'un « supra-complexe » constitué de porphyrines dinucléaires de plomb, on pourra le modifier (Figure 41):

1. grâce au NCD en ajoutant des ions AcO^- dans le milieu, on obtiendra alors un polymère dynamique en solution.

Objectifs

2. par transmétallation, en ajoutant un autre métal dans le milieu tel que le Bi(III) un nouveau polymère de coordination sera alors obtenu.
3. et enfin par ECD en formant le complexe Hg(II)/Pb(II), puis en ajoutant de la DMAP dans le milieu on pourra alors obtenir deux nouveaux polymères constitués de porphyrines dinucléaire de mercure et de plomb respectivement.

Avant d'arriver à un auto-assemblage métal-dirigé, une étude approfondie de la métallation des porphyrines visées sera entreprise avec les larges ions métalliques usuellement utilisés au laboratoire (Cd^{2+} , Hg^{2+} , Pb^{2+} , Bi^{3+}), dans le but de vérifier si le comportement de ces porphyrines vis-à-vis des différents ions métalliques reste semblable ou non à leurs homologues sans groupements **R** déjà décrites. Ces nouvelles porphyrines auront-elles les mêmes propriétés de coordination ? Les complexes formés auront-ils la même stabilité ? Nucléarité ? Dynamique ? Il faudra pouvoir répondre à toutes ces questions.

Une fois que la chimie de coordination de ces nouveaux ligands sera maîtrisée nous pourrons alors envisager la formation d'un polymère de coordination modulable en ajoutant des ions métalliques spécifiques (Pd^{2+} , Pt^{2+} , Cd^{2+} , ...) des fonctions **R** placées en α de l'acide carboxylique suspendu.

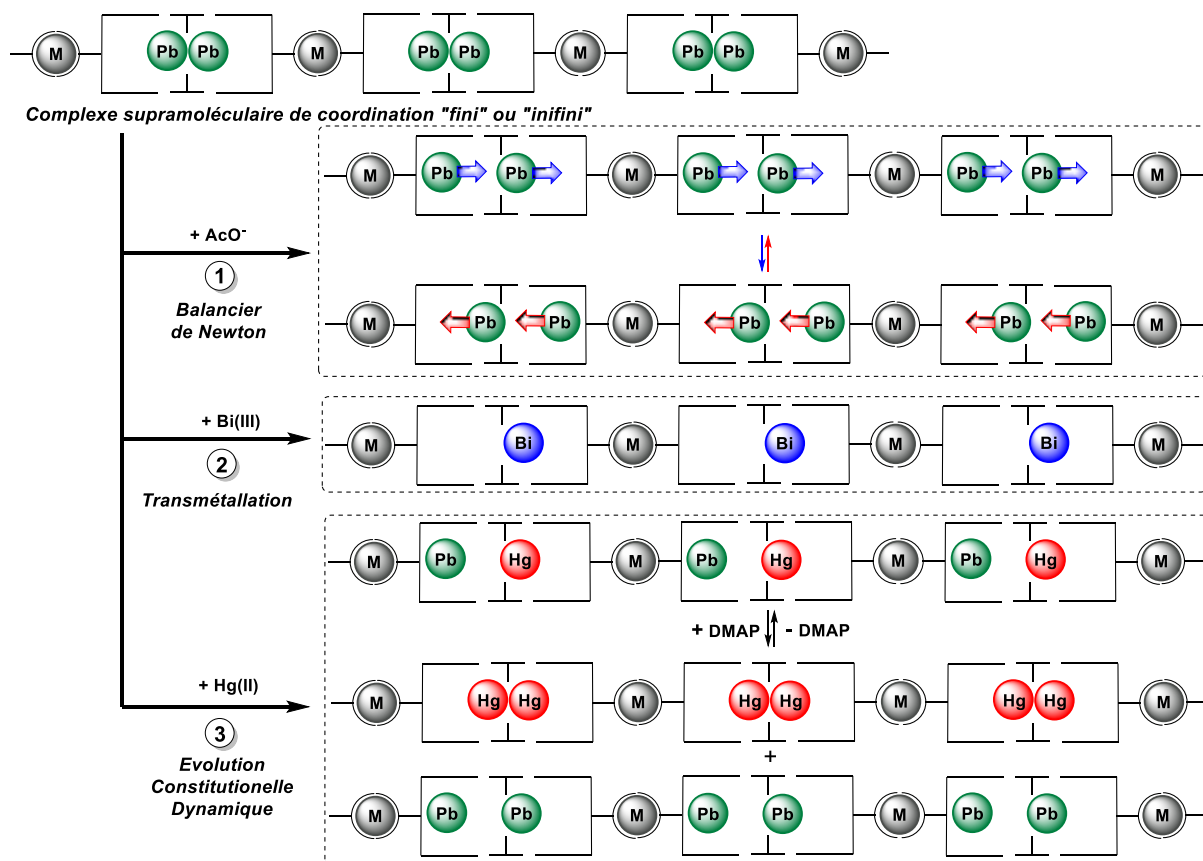


Figure 41. Illustration d'un auto-assemblage envisagé et 3 modulations possibles de cet édifice moléculaire.

Chapitre 2 : Incorporation et vectorisation d'un α -émetteur : le bismuth 213

CHAPITRE 2 : INCORPORATION ET VECTORISATION D'UN α -ÉMETTEUR : LE BISMUTH 213

1 Introduction et objectifs

Nous avons vu dans l'introduction que la porphyrine **4** conduit à des complexes stables de Bi(III) et de Pb(II). Elle est donc envisageable pour une application en α -RIT utilisant le ^{212}Pb , générateur *in situ* de ^{212}Bi , ou le ^{213}Bi . Pour des raisons de disponibilité des radio-isotopes, seul l'accès au ^{213}Bi est possible au Centre de Recherche en Cancérologie Nantes-Angers (CRCNA). Les précédentes études de radio-marquage au ^{213}Bi avec **4** avaient donné des résultats encourageants, en effet, 75% et 35% d'insertion du ^{213}Bi ont été observé à 75 °C et à 40 °C respectivement.¹⁸ Mais ces résultats restent encore à améliorer si l'on veut envisager une application en α -RIT.

Mon premier objectif sera de trouver des conditions optimales de radio-marquage au ^{213}Bi avec la porphyrine **4** (Figure 42). Il faudra confirmer le pH optimal et la température optimale. La concentration optimale devra également être fixée, en effet, le ligand **4** est utilisé en large excès par rapport à la quantité de ^{213}Bi en rapport d'environ 2000:1. Il faudra donc jouer sur les conditions pour essayer de diminuer cette quantité. Mais le vrai challenge sera de transposer au ^{213}Bi , isotope « chaud », le processus de transmetallation $\text{Pb} \rightarrow \text{Bi}$ observé avec les isotopes « froids » en ajoutant des ions Pb(II) « froids » dans le milieu de radio-marquage. D'autres ligands seront également étudiés en radio-marquage dans les conditions optimales qui seront mises en évidence, la porphyrine mono-anse **15** ainsi que la porphyrine **14**, analogue du chélate immunoconjugué (Figure 42).

Mon deuxième objectif est la synthèse d'une porphyrine mono-anse hydrosoluble, la porphyrine **16**, dont le radio-marquage pourra à long terme être effectué en solution aqueuse. Pour obtenir ce nouveau chélate, des fonctions hexaéthylène glycol (HEG) pourront être ajoutées par deux voies de synthèse différentes, par « chimie click » ou par O-alkylation.

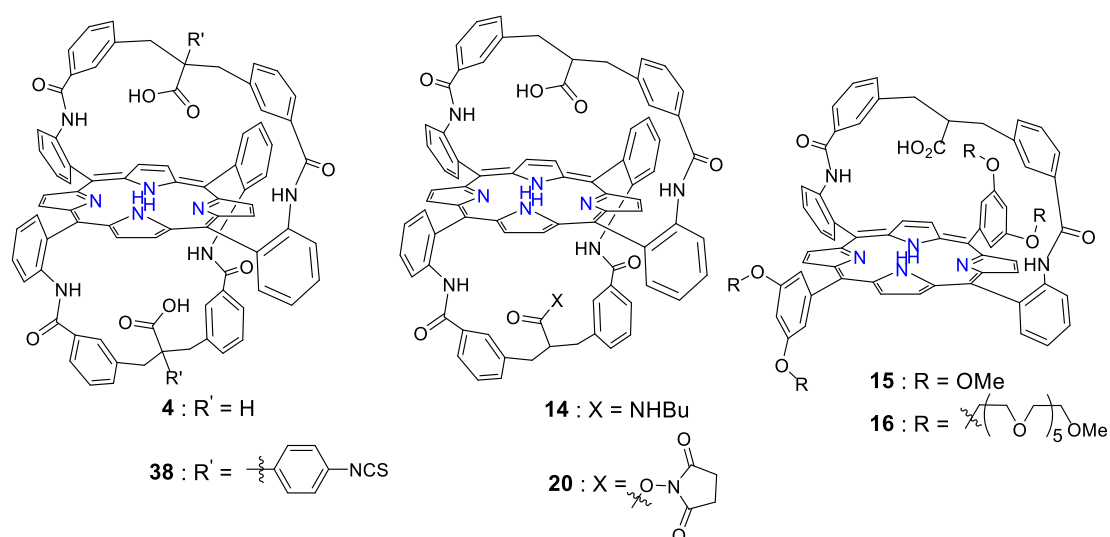


Figure 42. Chélates envisagés pour le radio-marquage au ^{213}Bi dont les deux BFC visés, les chélates 20 et 38.

Enfin, je m'intéresserai à la vectorisation du ^{213}Bi , à travers la synthèse des ligands porphyriniques **BFC 20** et **38** (Figure 42). Il faudra en étudier le radio-marquage au ^{213}Bi afin de vérifier que ces chélates BFC aient toujours leurs propriétés de coordination de ce dernier. Et enfin il faudra réaliser le couplage de ces BFC à un anticorps.

2 Synthèse des porphyrines pour l'incorporation et la vectorisation du ^{213}Bi

2.1 Synthèse et caractérisation de la porphyrine bis-anse 4 : chélate du Bi(III) et du Pb(II)

Le schéma de rétrosynthèse de la porphyrine **4** est présenté ci-dessous, celle-ci est obtenue à partir de la **TAPP α^4** en 5 étapes :

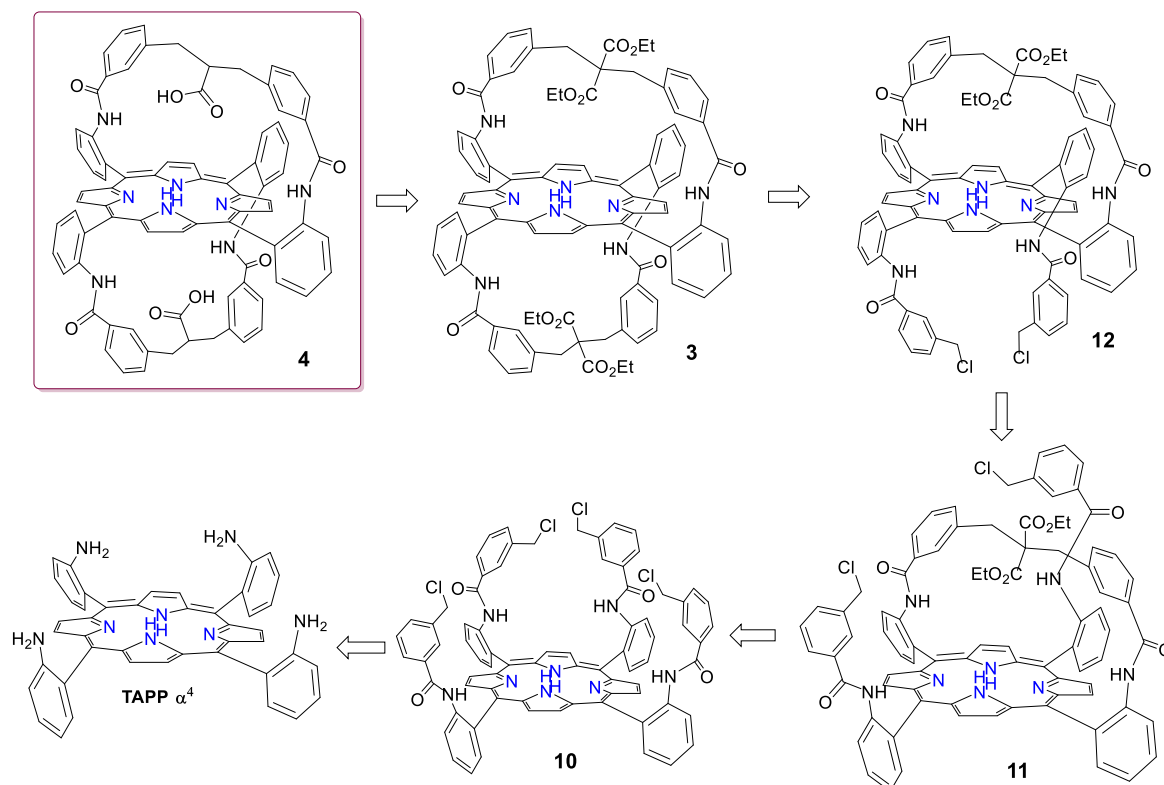


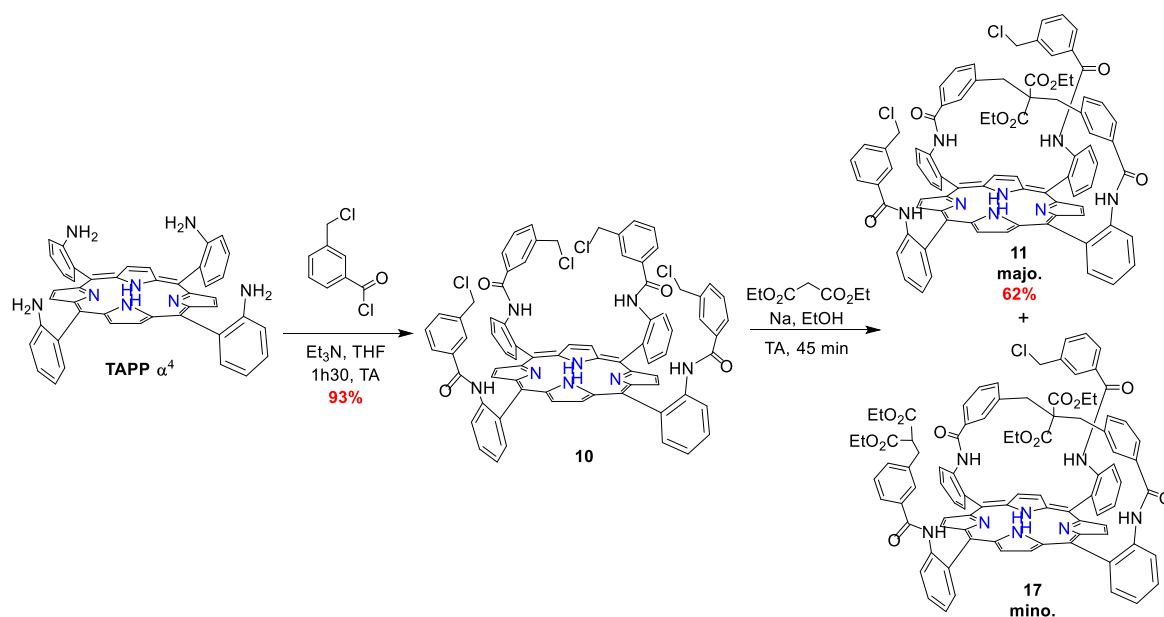
Schéma 21. Rétrosynthèse de la porphyrine **4** à partir de la **TAPP α^4**

2.1.1 Synthèse et caractérisation des porphyrines **10** et **11**

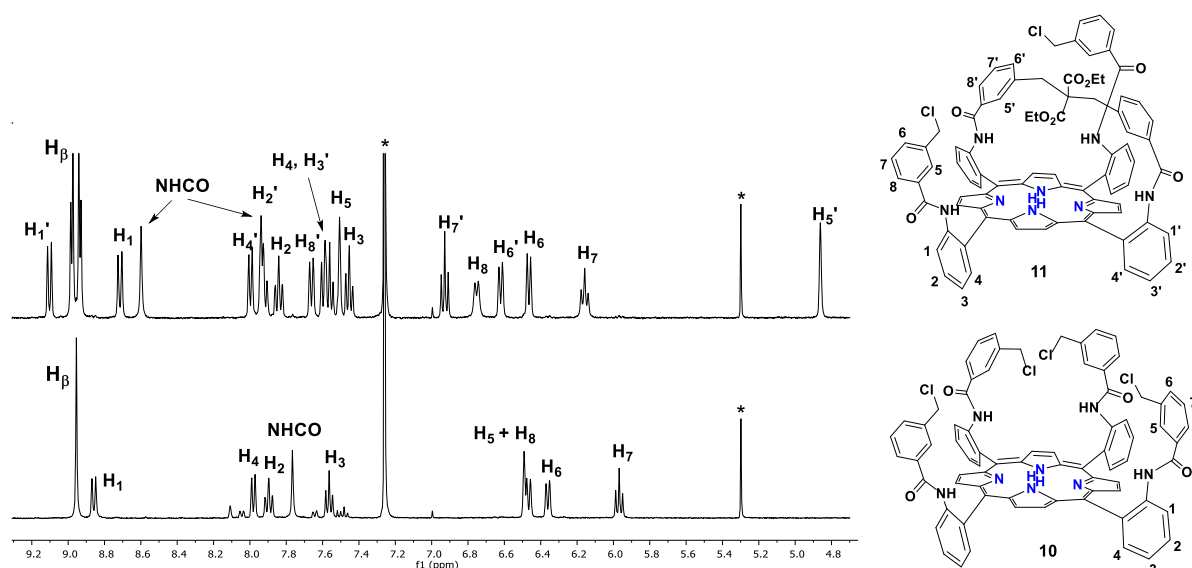
2.1.1.1 Synthèse des porphyrines **10** et **11**

La première étape est une étape d'acylation de la **TAPP α^4** avec le chlorure de l'acide 3-(chlorométhyl)benzoïque. Cette méthode de synthèse a été développée au laboratoire en 2001. Il s'agit d'ajouter un léger excès de chlorure d'acide à une solution de **TAPP α^4** dans le THF en présence de triéthylamine et sous atmosphère inerte.¹⁰⁰ On obtient alors avec un rendement de 93% la porphyrine **10** surnommée « U-shaped » à cause de ses piquets chlorométhyle en forme de U (Schéma 22).

¹⁰⁰ A. Didier, L. Michaudet, D. Ricard, V. Baveux-Chambenoît, P. Richard, B. Boitrel, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 1917–1926.

Schéma 22. Synthèses des porphyrines **10** et **11**.

L'étape de formation de la porphyrine **11** est une double condensation du malonate de diéthyle sur la porphyrine **10** en milieu basique (Schéma 22). Une solution d'éthanoate de sodium est préparée puis le malonate de diéthyle est ajouté. Cette solution est ensuite ajoutée à la porphyrine **10** dissoute dans le DCM pour conduire à la porphyrine **11** avec un rendement de 62 %. Dans cette étape le nombre d'équivalents de malonate de diéthyle par rapport à la porphyrine est déterminant. En effet, avec 10 équivalents, la porphyrine **11** est produite majoritairement et la porphyrine mono-suralkylée **17** est formée en plus faible quantité.¹⁰¹

Figure 43. Spectres RMN ^1H des porphyrines **10** et **11** centrés sur la zone des protons aromatiques. Conditions : CDCl_3 , 500 MHz, 298K).

Ces porphyrines sont caractérisées par spectroscopie RMN ^1H , 2D COSY et 2D HMQC à température ambiante dans le CDCl_3 . La porphyrine **10** étant symétrique, ceci facilite l'interprétation du spectre RMN ^1H (Figure 43). Tous les protons β -pyrroliques sont représentés par un singulet

¹⁰¹ Z. Halime, S. Balieu, M. Lachkar, T. Roisnel, P. Richard, B. Boitrel, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1207–1215.

La porphyrine **11** présente deux plans de symétrie donc les deux côtés de l'anse sont équivalents, par contre les protons aromatiques situés sur l'anse ne sont pas équivalents à ceux situés sur les piquets chlorobenzyles (Schéma 23). On peut alors observer comment la formation d'une anse affecte le spectre RMN ^1H , en effet, les protons β -pyrroliques sont représentés par deux doublets intégrant chacun pour 4H. De plus, les protons H_5' présentent un signal très blindé à environ 4.8 ppm alors que les protons H_6' , H_7' et H_8' sont déblindés par rapport à ceux de la porphyrine **10** (Figure 43). Ceci s'explique par la présence des protons H_5' juste au-dessus du cycle porphyrinique et donc du cône d'anisotropie, alors que les autres sont placés aux extrémités de ce même cône.



2.1.2 Synthèse et caractérisation de la porphyrine 12

La combinaison de l'utilisation d'un enrichissement de 70% en **TAPP α^4** et la décompression stérique de la porphyrine **11** permet d'augmenter de façon considérable le rendement total de synthèse de la porphyrine **4** qui, je le rappelle, serait obtenue à partir des 12.5% de **TAPP $\alpha\beta\alpha\beta$** (Schéma 5).

¹⁰² S. Balieu, I. Hijazi, N. Motreff, F. Lachaud, P. Even-Hernandez, B. Boitrel, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 8–11.

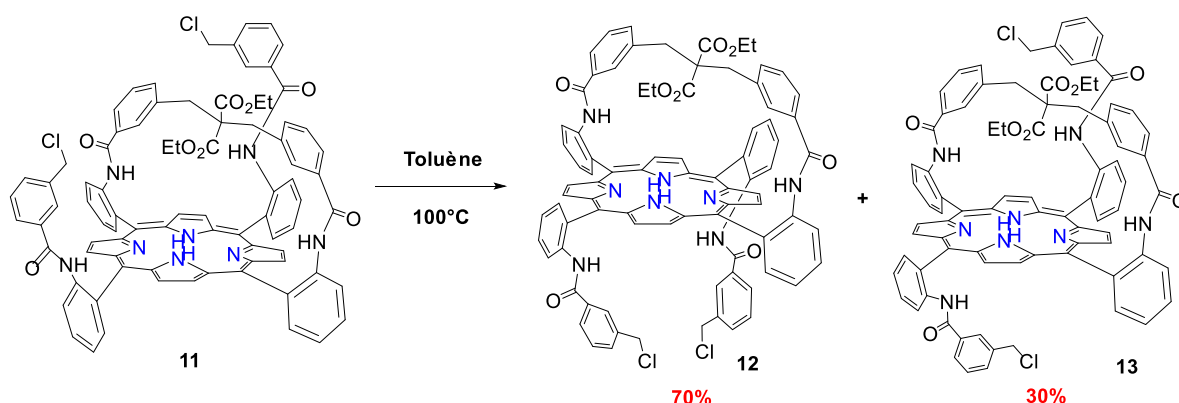
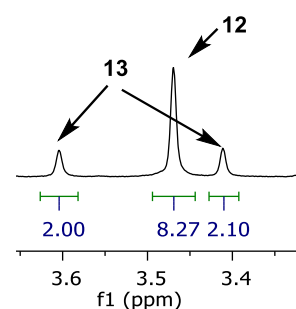


Schéma 24. Formation de la porphyrine 12 par décompression stérique.

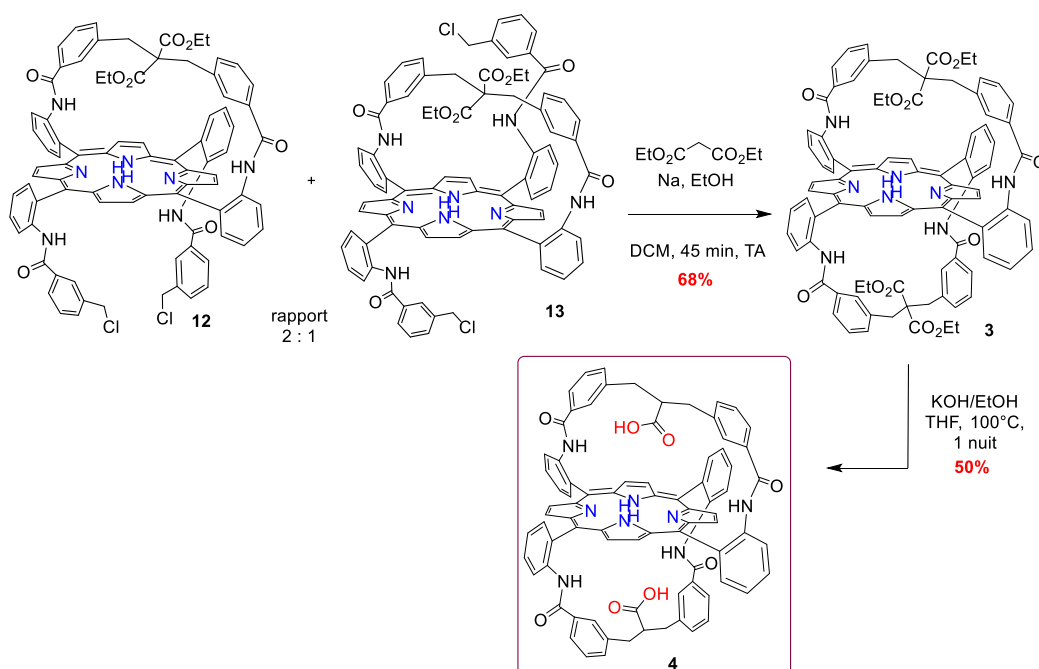
Les porphyrines **12** et **13** ne sont pas séparables par chromatographie sur colonne de silice mais il est possible de les différencier par RMN ^1H , c'est donc ainsi que l'on suit l'évolution de la manipulation, lorsque le mélange 2:1 est atteint la décompression stérique est achevée. Les signaux des CH_2 benzyliques des piquets chlorobenzyles fournissent une excellente zone de lecture entre 3.4 et 3.6 ppm, en effet, ils sont blindés à cause de la position des CH_2 au-dessus du macrocycle porphyrinique. Sur la Figure 44 est représenté un zoom sur cette zone de lecture, les deux singulets intégrant pour 2 protons chacun correspondant à la porphyrine **13** puisque les protons des deux piquets n'ont pas le même environnement, au contraire des piquets de la porphyrine **12** où les CH_2 benzyliques sont représentés par un seul singulet intégrant pour 4 protons, le rapport entre **12** et **13** est donc bien de 2:1 (Figure 44).

Figure 44. Signaux RMN des CH_2 benzyliques des piquets

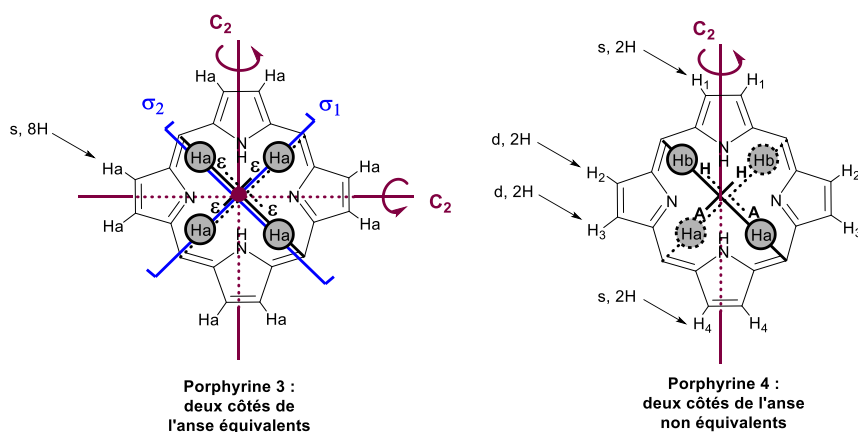
2.1.3 Synthèse des porphyrines 3 et 4

La porphyrine **4** est obtenue en deux étapes à partir de la porphyrine **12** (Schéma 25). Les porphyrines **12** et **13** n'étant pas séparables, le mélange des deux est donc mis en réaction. Elles sont solubilisées dans le DCM et une solution anionique du malonate d'éthyle dans l'EtOH est ajoutée, le mélange est agité à température ambiante pendant 45 min. La porphyrine **3** est alors obtenue avec un rendement de 68%.⁴⁵

Celle-ci est ensuite mise en réaction afin d'obtenir une saponification des fonctions ester suivie d'une décarboxylation pour conduire à la porphyrine **4**. Une solution de KOH dans l'éthanol est ajoutée à la porphyrine **3** dissoute dans le THF et le mélange est chauffé à 100 °C pendant une nuit sous atmosphère inerte. Après traitement et purification, la porphyrine **4** est obtenue avec un rendement de 50%.⁹ Ce faible rendement s'explique par le clivage progressif des fonctions amide des anses, cette réaction parallèle est en compétition avec la saponification.

Schéma 25. Synthèse des porphyrines **3** et **4**.

Les porphyrines **3** et **4** ont été caractérisées par RMN ^1H , 2D COSY et 2D HMQC. Ces deux molécules présentent une symétrie différente, la porphyrine **3** possède deux plans de symétrie et deux axes de symétrie C_2 , elle est donc de symétrie D_{2d} , alors que pour la porphyrine **4** il n'y a qu'un axe de symétrie C_2 , elle est donc de symétrie C_2 (Figure 45). Les protons β -pyrroliques de la porphyrine **3** ne présenteront qu'un seul signal, un singulet intégrant pour 8H, tandis que pour la porphyrine **4**, on a 4 signaux, deux singlets et deux doublets intégrant chacun pour 2H.

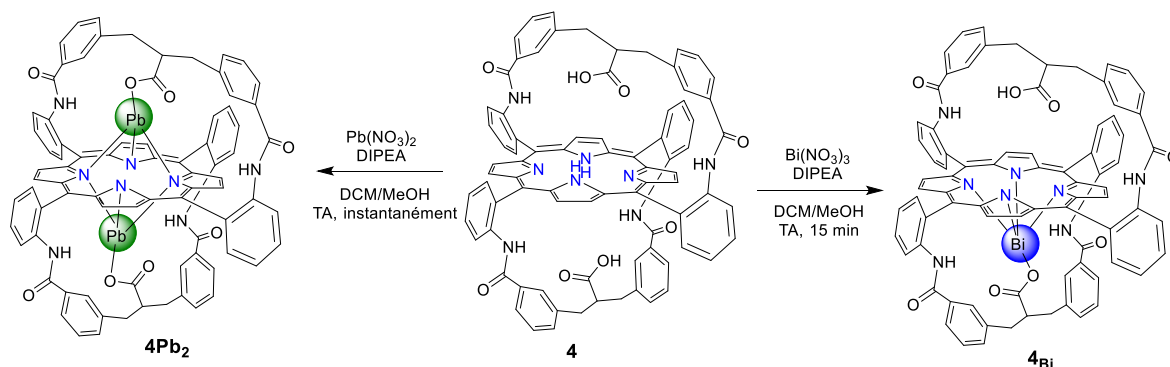
Figure 45. Symétrie des porphyrines **3** (D_{2d}) et **4** (C_2)

2.1.4 Synthèse des complexes de bismuth **4_{Bi}** et de plomb **4Pb₂**

La formation des complexes **4_{Bi}** et **4Pb₂** est ensuite réalisée (Schéma 26). Le complexe **4_{Bi}** est un intermédiaire de réaction pour pouvoir synthétiser spécifiquement le ligand BFC **20** avec un seul point d'ancrage, en effet, la coordination du Bi(III) permet de protéger une des fonctions acide carboxylique. Le complexe **4Pb₂** sera lui, étudié au cours des tests d'optimisation du radio-marquage au ^{213}Bi .

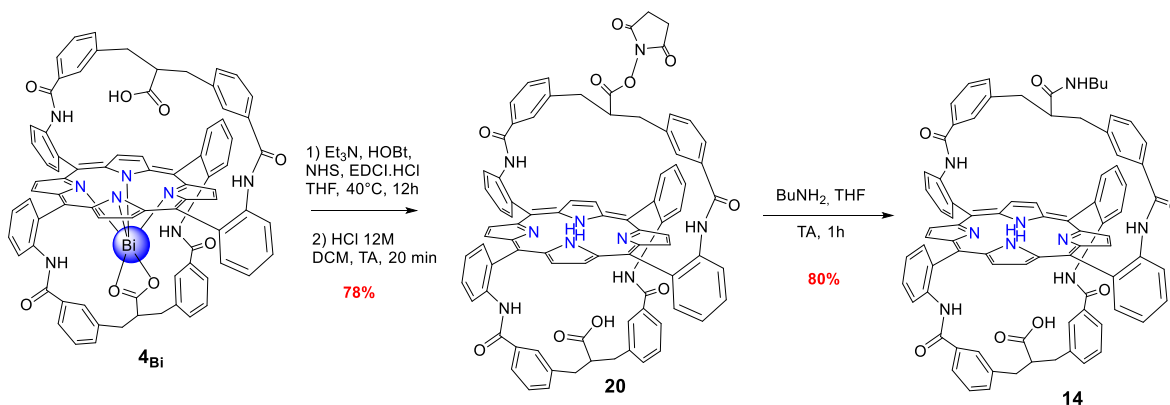
Le complexe **4_{Bi}** est obtenu en ajoutant du $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ dissous dans le méthanol à la porphyrine **4** solubilisée dans un mélange 7:3 de DCM/MeOH en présence de *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA)

à température ambiante pendant 15 min. Ce complexe est très stable et peut être purifié par une rapide chromatographie sur gel de silice. Le complexe **4Pb₂** est obtenu en mettant en présence la porphyrine **4** et du Pb(NO₃)₂ en solution dans le CHCl₃/CH₃OH. En revanche, ce complexe est sensible aux milieux légèrement acides, une purification sur colonne chromatographique n'est donc pas envisageable mais il est possible de purifier le complexe **4Pb₂** par précipitations successives dans de l'eau distillée puis dans le pentane. Ces deux complexes ont été caractérisés par RMN ¹H, le spectre de **4_{Bi}** est caractéristique d'une espèce dissymétrique ce qui est en accord avec sa structure, en effet, le Bi(III) OOP ne se situe que d'un seul côté de la porphyrine. Par contre, le spectre de **4Pb₂** est caractéristique d'une espèce C₂-symétrique car les deux côtés de la porphyrine sont identiques.

Schéma 26. Formation des complexes **4_{Bi}** et **4Pb₂**

2.2 Synthèse de la porphyrine BFC **20** et de la porphyrine **14** analogue de l'immunoconjuguée

La porphyrine **20** est obtenue à partir du complexe **4_{Bi}** en deux étapes (Schéma 27). Tout d'abord la fonction acide laissée libre est activée par synthèse peptidique avec le *N*-hydroxysuccinimide (NHS) en présence d'un agent de couplage, l'hydrochlorure de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI.HCl) ainsi que d'un catalyseur, le 1-hydroxybenzotriazole (HOBT). En ajoutant un léger excès de NHS au complexe **4_{Bi}** dissout dans le THF en présence d'EDCI.HCl et de HOBT à température ambiante pendant une nuit, la porphyrine BFC métallée au bismuth **20_{Bi}** est ainsi formée. Après un traitement acide de ce complexe la porphyrine BFC base libre **20** est obtenue avec un rendement de 78%.

Schéma 27. Synthèse de la porphyrine BFC **20** et de **14**, analogue de la porphyrine immunoconjuguée.

La porphyrine **14** représente un analogue de la porphyrine immunoconjuguée, en effet ce sera la fonction amine d'une lysine de l'anticorps qui réagira avec la porphyrine BFC **20**. Elle est obtenue en faisant réagir **20** avec de la butylamine dans le THF anhydre à reflux (Schéma 27).

2.3 Synthèse de la porphyrine mono-anse 15

La porphyrine **15** est une porphyrine mono-anse ne provenant pas de la TAPP, son synthon de départ est la *méso*-diaminophénylporphyrine **DAPP α^2** . Cette dernière est une porphyrine *méso*-substituée de type *trans*-A₂B₂, elle est donc obtenue à partir d'un dipyrrométhane et d'un aldéhyde en milieu acide selon la méthode de Lindsey (Schéma 28).^{39,40,93}

Pour obtenir la **DAPP α^2** il y a 2 possibilités, partir du dipyrrométhane avec un *ortho*-nitrobenzyle ou de celui avec un 3,5-diméthoxyphényle. Mais Lindsey a démontré que la présence de groupements électro-donneurs en position *méto* permettait de conduire à la porphyrine avec un maximum de rendement et sans scrambling. Logiquement, nous avons donc décidé de partir du dipyrrométhane 3,5-diméthoxyphényle. A partir de la **DAPP α^2** , la voie de synthèse de la porphyrine mono-anse **15** est similaire à celle de la porphyrine bis-anse **4**.

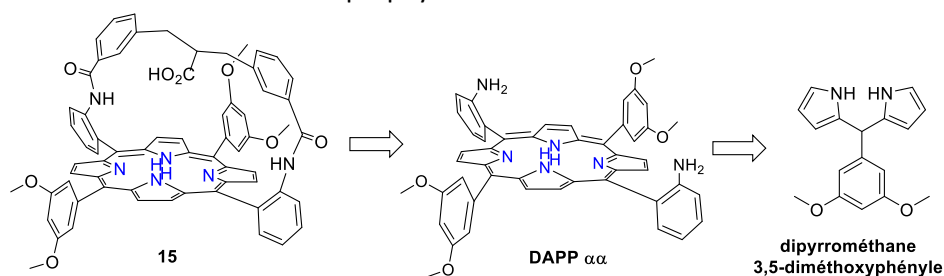
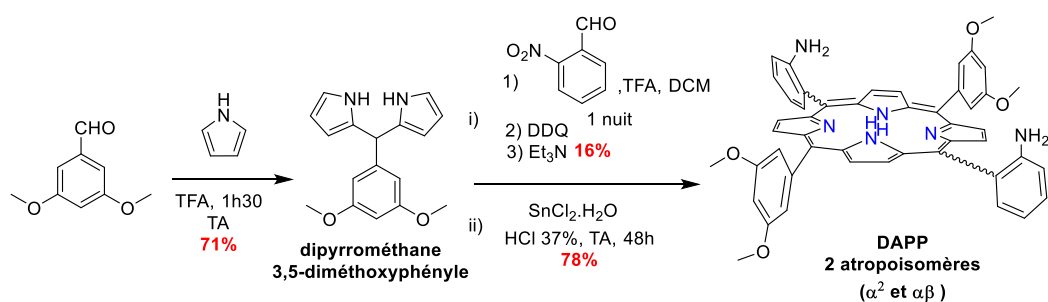


Schéma 28. Rétrosynthèse de la porphyrine mono-anse 15

2.3.1 Synthèse de la DAPP α^2

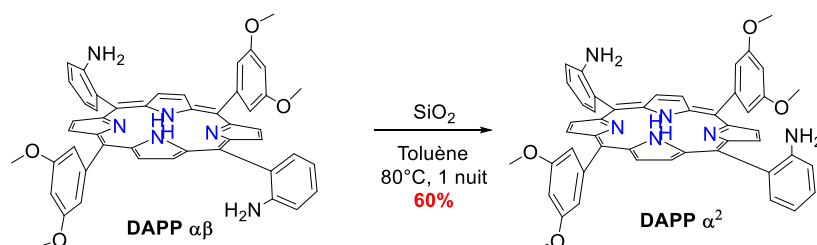
La **DAPP α^2** est obtenue en 3 étapes à partir du 3,5-diméthoxybenzaldéhyde (Schéma 29), la première étape est la condensation de ce dernier avec une molécule de pyrrole en présence de 2 équivalents de TFA.¹⁰³ Le pyrrole est placé en excès (25 éq.) et sert de solvant dans le but d'éviter toute condensation d'un aldéhyde sur le dipyrrométhane ce qui conduirait à la formation de la porphyrine *méso*-tétra-3,5-diméthoxyphénylporphyrine. Les dipyrrométhanes sont connus pour être sensibles à la lumière et à la présence de dioxygène car dans ces conditions ils s'oxydent en dipyrrométhènes qui ne peuvent réagir avec le pyrrole. La formation de ce produit satellite ne peut être totalement évitée mais en manipulant à l'abri de la lumière et en utilisant du pyrrole dégazé à l'argon, elle peut être minimisée. Après une purification par chromatographie sur gel de silice à l'abri de la lumière et une précipitation dans le pentane, le dipyrrométhane 3,5-diméthoxyphényle est isolé avec un rendement de 71%.

¹⁰³ S. Balieu, Z. Halime, M. Lachkar, B. Boitrel, J. Porphyrins Phthalocyanines, **2008**, 12, 1223–1231.

Schéma 29. Synthèse de la DAPP α^2

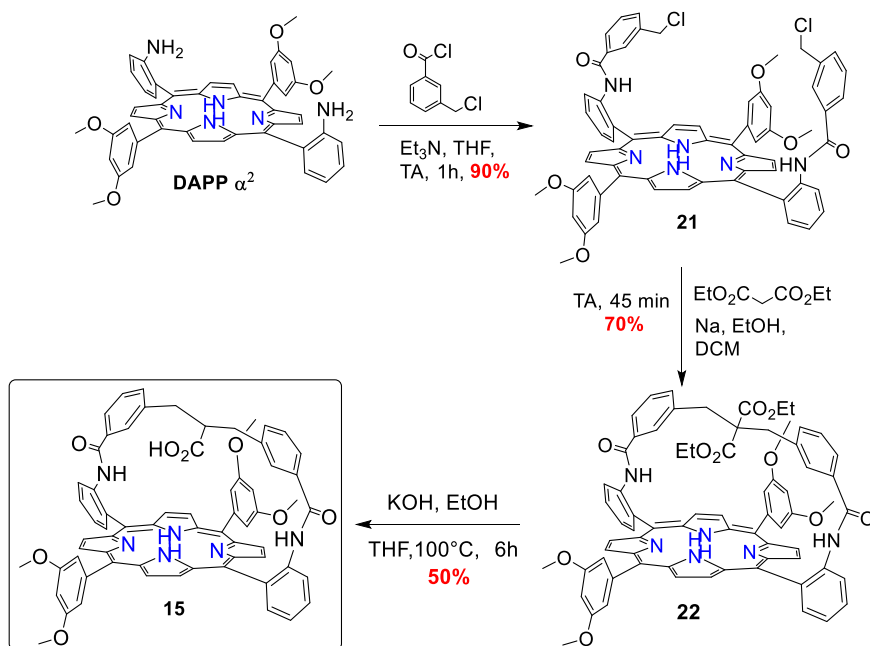
La seconde étape est la condensation du dipyrrométhane 3,5-diméthoxyphényle avec un équivalent de 2-nitrobenzaldéhyde dans le DCM dégazé par bullage d'argon et en présence de 2 équivalents de TFA pour mener au porphyrinogène. Après une nuit, de la DDQ est ajoutée afin d'oxyder ce dernier en porphyrine et cela conduit à la dinitro-phénylporphyrine **DNPP** avec un rendement de 16%. Nous l'avons vu dans le Chapitre 1, ce qui est important dans cette étape c'est la nature du solvant, celle de l'acide et la concentration des réactifs. Nous nous sommes donc placés dans les conditions optimales décrites par Lindsey, autrement dit dans le DCM en présence de 2 équivalents TFA et la concentration des réactifs est de 10^{-2} M.

Après purification de la **DNPP**, celle-ci est engagée dans l'étape de réduction des fonctions nitro dans l'acide chlorhydrique concentré à 37% en présence de chlorure d'étain pendant 48 heures à température ambiante. Cela conduit à un mélange des deux atropoisomères de la **DAPP** avec un rendement global de réduction de 78% (Schéma 29). Les deux atropoisomères α^2 et $\alpha\beta$ de la **DAPP** sont séparables par colonne chromatographique sur gel de silice et la **DAPP α^2** est isolée avec un rendement de 32%. Il est possible d'augmenter ce rendement en réalisant une atropoisomérisation de la **DAPP $\alpha\beta$** dans les conditions de Lindsey, ceci conduit à la **DAPP α^2** avec un rendement enrichi qui est de 60% pour cette isomérisation (Schéma 30).⁴⁶

Schéma 30. Enrichissement en DAPP α^2 en utilisant la méthode d'atropoisomérisation de Lindsey.

2.3.2 Synthèse de la porphyrine mono-anse 15

La porphyrine mono-anse **15** est obtenue en 3 étapes à partir de la **DAPP α^2** (Schéma 31), la première étape est l'acylation des fonctions amine par le chlorure de l'acide 3-(chlorométhyl)benzoïque, la porphyrine bis-piquet chlorobenzyle **21** est alors obtenue avec un rendement de 90%. Puis celle-ci est mise en réaction en présence de l'anion du malonate d'éthyle en solution dans l'éthanol pour former l'anse diester et conduire à la porphyrine **22** avec un rendement de 70%. La dernière étape est la saponification en milieu basique des fonctions ester portées par l'anse de la porphyrine **22** suivie d'une décarboxylation et la porphyrine mono-anse **15** est obtenue avec un rendement de 50%. La porphyrine **15** a été caractérisée par RMN ^1H , son spectre est caractéristique d'une porphyrine avec une anse fermée en trans avec un seul acide suspendu puisque les protons β -pyrroliques sont représentés par 4 doublets (cf. Figure 48).

Schéma 31. Synthèse de la porphyrine mono-anse **15** à partir de la DAPP α^2

2.4 Synthèse de porphyrines hydrosolubles à anses

Les porphyrines à anses développées au laboratoire n'étant pas hydrosolubles, nous avons voulu synthétiser des porphyrines hydrosolubles afin d'étudier leurs propriétés de coordination dans l'eau. Ces porphyrines auront-elles les mêmes propriétés de coordination, les mêmes dynamiques, une fois dans l'eau ? Pour répondre à ces questions, nous avons envisagé deux stratégies de synthèse pour accéder à des porphyrines solubles dans l'eau en restant le plus proche possible des voies de synthèse déjà décrites pour les porphyrines à anse(s) **4** et **15**. Nous ne travaillerons qu'avec les porphyrines mono-anse car elles sont fonctionnalisables sans avoir à toucher à la structure de l'anse (Figure 46). Le choix du groupement hydrosolubilisant s'est porté sur des hexaéthylènes glycol (HEG) car ces groupements ont l'avantage d'être non seulement solubles dans l'eau, mais également dans les solvants organiques ce qui n'est pas le cas des sels d'ammonium ou de pyridinium, également hydrosolubilisants.

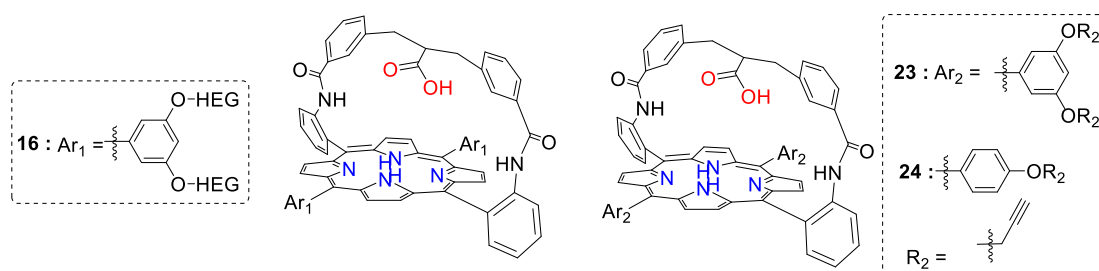
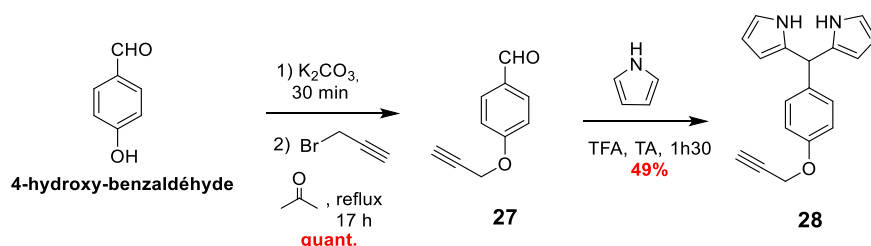


Figure 46. Molécules ciblées pour la synthèse de porphyrines hydrosolubles à anse.

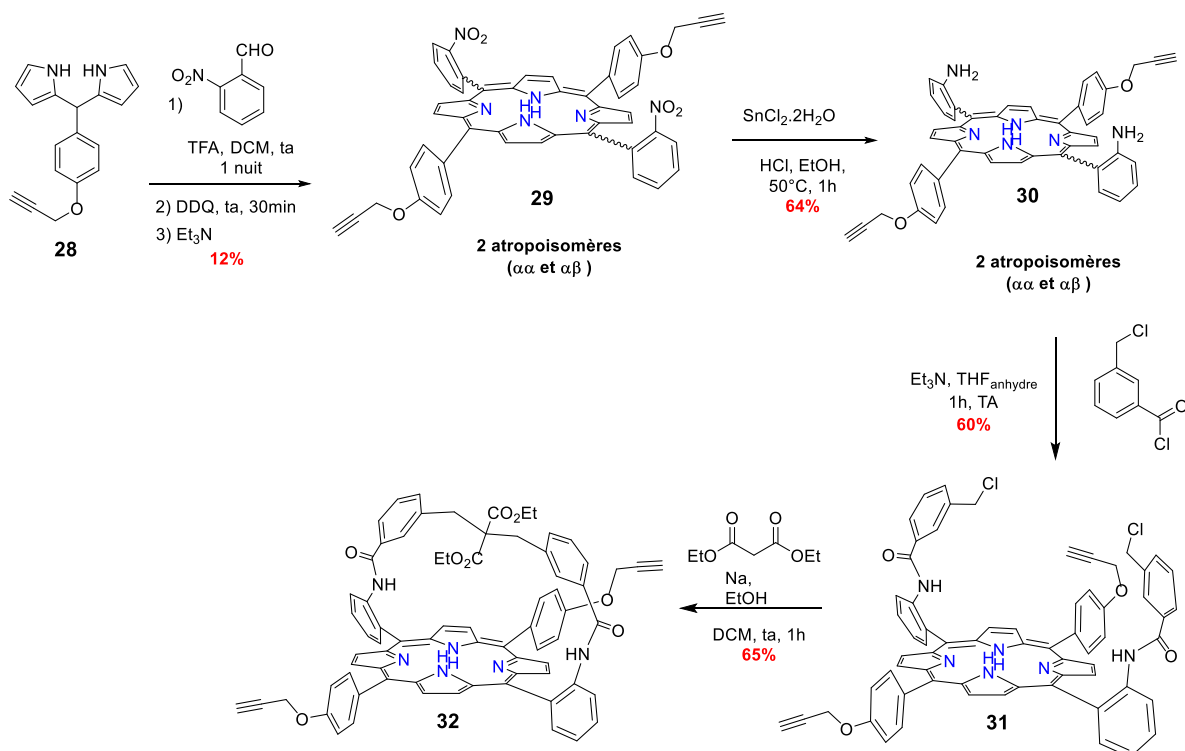
La première stratégie est d'introduire des fonctions alcyne terminales afin de pouvoir ajouter un groupement hydrosolubilisant par chimie « click ». Avec cette méthode deux porphyrines différentes sont visées, une porphyrine contenant 4 points d'ancrage pour les HEG, la porphyrine **23** tandis que la porphyrine **24** n'en possède que deux (Figure 46). La deuxième stratégie est de partir de la porphyrine **15** en commençant par déprotéger les fonctions hydroxyles du résorcinol, puis en les alkylant avec un hexaéthylène glycol tosylé pour conduire à la porphyrine hydrosoluble **16**.

2.4.1 Synthèse de chélates hydrosolubles par chimie « click »

Nous avons choisi d'intégrer les fonctions alcyne en tout début de synthèse, dès la formation du dipyrrométhane. Celui-ci est obtenu en 2 étapes à partir du 4-hydroxy-benzaldéhyde (Schéma 32). La première étape est le greffage du groupe propargyle par O-alkylation, tout d'abord le 4-hydroxy-benzaldéhyde est déprotoné par du carbonate de potassium dans l'acétone, puis le bromure de propargyle est ajouté et le milieu est chauffé à reflux pendant 1 nuit. Cela conduit au composé **27** de manière quantitative et sans purification. La deuxième étape est la synthèse du dipyrrométhane **28** avec 25 équivalents de pyrrole dégazé à l'argon en présence d'un équivalent d'acide trifluoroacétique avec un rendement de 49%. Ce faible rendement peut s'expliquer par l'état du dipyrrométhane **28**, qui est sous la forme d'une huile, il est donc encore plus sensible à l'air et à la lumière.

Schéma 32. Synthèse du dipyrrométhane **28**.2.4.1.1 Synthèse de la porphyrine mono-anse **32**

En ce qui concerne le reste de la synthèse, elle est équivalente à la voie de synthèse décrite pour la porphyrine **15**. La porphyrine **29** est obtenue avec un rendement de 12% à partir d'un équivalent du dipyrrométhane **28** et d'un équivalent du 2-nitrobenzaldéhyde en présence de 1.8 éq. de TFA dans le DCM dégazé par bullage d'argon.

Schéma 33. Synthèse de la mono-anse **32**.

Puis les fonctions nitro de la porphyrine **29** sont réduites dans un mélange 2.5:1 d'HCl 12M et d'éthanol absolu en présence de sels d'étain à 50 °C pour conduire au mélange des deux atropoisomères de la porphyrine **DAPP**. La porphyrine **30** α^2 est séparable de la porphyrine **30** $\alpha\beta$ et elle est obtenue avec un rendement de 64%. Ce rendement est supérieur au rendement statistique attendu, cela peut être dû au fait que le milieu réactionnel a été chauffé à 50 °C pendant 48h et ceci déplacerait les équilibres. Puis la porphyrine **30** α^2 est acylée par le chlorure de l'acide 3-(chlorométhyl)benzoïque en présence de TEA dans le THF pour conduire à la porphyrine **31** avec un rendement de 60%. Enfin, une double condensation du malonate de diéthyle sur la porphyrine **31** en milieu basique dans le DCM conduit à la porphyrine mono-anse **32** avec un rendement de 65% (Schéma 33).

Le spectre RMN ^1H de ce produit est caractéristique d'une espèce symétrique puisqu'elle possède 2 plans de symétrie ainsi par exemple, les protons β -pyrroliques ne donnent que deux singulets intégrant pour 4H (Figure 47).

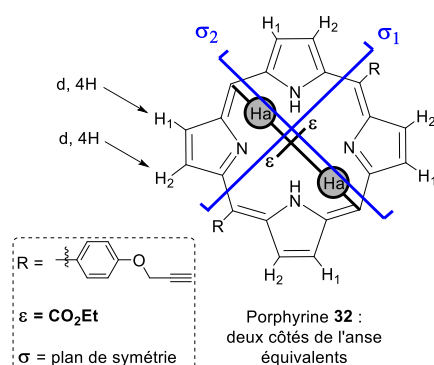


Figure 47. Vue apicale de la porphyrine **32**.

2.4.1.2 Tentative de synthèse de la mono-anse monoacide bis-propargyle **33**

Afin d'obtenir la porphyrine cible **33**, on engage la porphyrine **32** dans une étape de saponification des fonctions ester suivie d'une décarboxylation réalisée dans le THF anhydre en présence d'une solution de KOH dans l'éthanol anhydre. Cette réaction conduit à la porphyrine **33** mais en présence d'autres produits (Schéma 34).

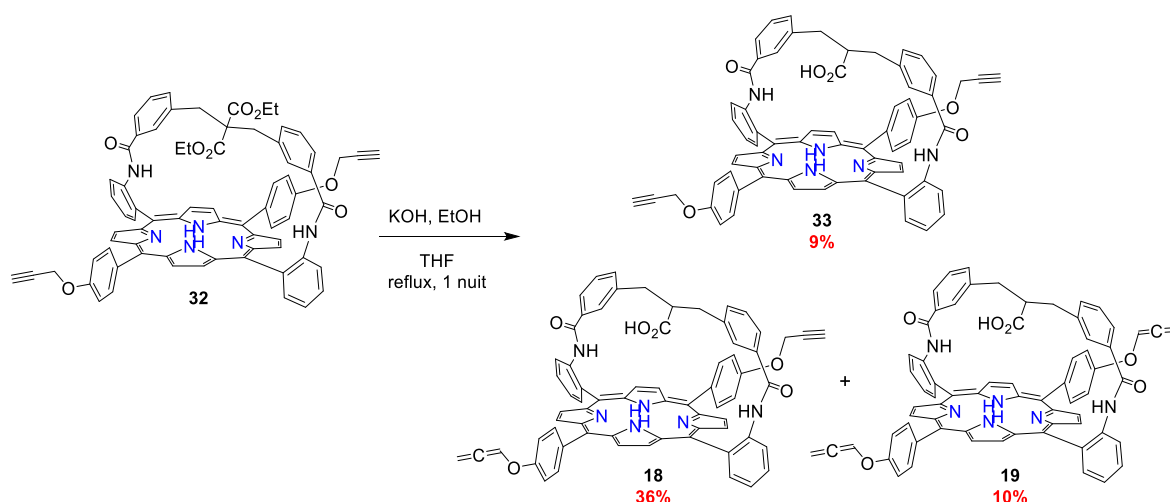


Schéma 34. Saponification puis décarboxylation de la porphyrine **32**.

En effet, cette manipulation conduit à la formation de 3 à 4 produits de même masse molaire mais dont les Rfs sont différents bien que très proches en CCM dans le $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (99:1). Ils sont donc difficilement séparables mais 3 fractions ont quand même pu être obtenues. Les spectres RMN ^1H de ces fractions ont été enregistrés sur un spectromètre de 500 MHz dans le CDCl_3 et l'interprétation de ces spectres a permis de proposer les structures des porphyrines **18**, **19** et **33** (Figure 48). Le spectre RMN du produit **33** présente deux triplets intégrant chacun pour 1H à 2.66 et 2.70 ppm correspondant aux deux protons de la fonction alcyne qui ne sont pas équivalents (Figure 48c). Le spectre RMN de la porphyrine **19** ne présente pas de signaux dans la zone des protons alcyne, par contre, deux triplets intégrant chacun pour 1H sont présents à 7.10 et 7.15 ppm (Figure 48a). Ils ont été attribués aux protons H2 et H2' de deux fonctions allène et ceci a permis de conclure que la porphyrine **19** portait deux fonctions allène. Le produit **18** a un spectre RMN présentant un triplet à 2.66 ppm et un triplet à 7.15 ppm intégrant chacun pour 1H, ceci nous a permis de statuer que la porphyrine **18** porte une fonction allène et une fonction alcyne. Notons que dans les fractions comportant les porphyrines **18** et **19**, un produit minoritaire attribué au composé **18'** est présent.

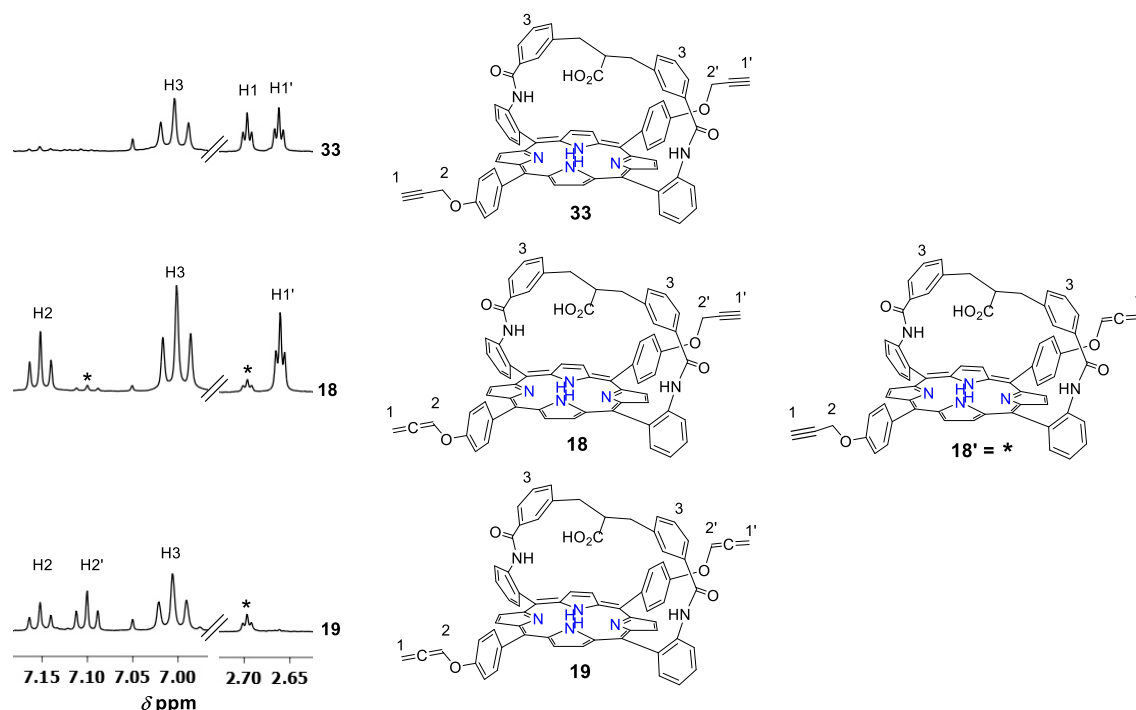


Figure 48. Spectres RMN ^1H des porphyrines **18**, **19** et **33** : zone des protons alcyne et allène. Conditions : CDCl_3 , 500 MHz, 298 K.

Il s'avère que les fonctions oxo-propargyle se réarrangent en fonctions alkoxy-allène lorsqu'elles sont chauffées en milieu basique (Figure 49).¹⁰⁴ Lors de la réaction de saponification/décarboxylation des fonctions ester, il se produit donc un réarrangement soit des deux fonctions propargyle pour conduire à la porphyrine **19**, soit sur d'une seule fonction pour conduire aux porphyrines **18** et **18'** ou encore d'aucune des deux fonctions pour conduire au produit **33** désiré mais avec 9% de rendement seulement, le produit majoritaire étant la porphyrine **18** (Schéma 34).

¹⁰⁴ A. Stephen K. Hashmi, "Synthesis of Allenes by Isomerization Reactions", in *Modern Allene Chemistry*, **2008**, pp. 2–50

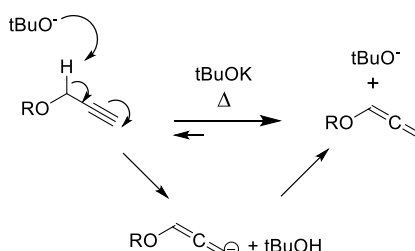
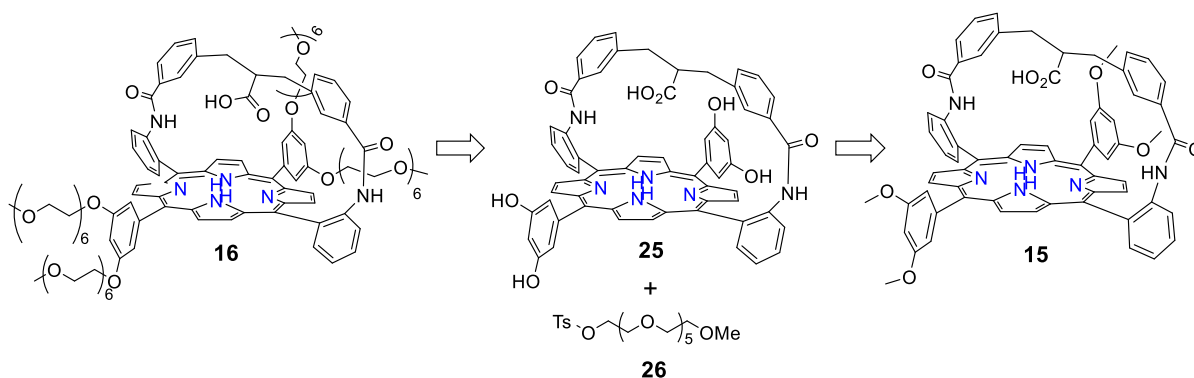


Figure 49. Réarrangement de l'éther propargylique en alkoxy-allène.

Il faudra donc considérer de réaliser la réaction de chimie « click » avant l'étape de saponification/décarboxylation pour éviter la formation de fonction(s) allène. La réalisation de la porphyrine hydrosoluble par cette voie a alors été mise de côté pour se concentrer sur l'autre voie de synthèse moins convergente mais avec laquelle toutes les étapes de synthèse sont maîtrisées.¹⁰⁵

2.4.2 Synthèse de la porphyrine hydrosoluble mono-anse 16

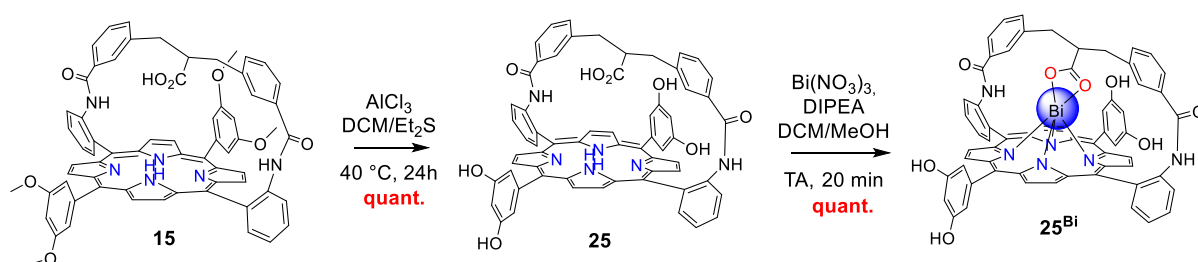
Le Schéma 35 représente le chemin rétrosynthétique de la porphyrine hydrosoluble mono-anse **16**, elle est obtenue en alkylant les fonctions hydroxyle de la porphyrine mono-anse **25** avec un hexaéthylène glycol tosylé à synthétiser au préalable, cette étape nécessitera de protéger l'acide carboxylique de l'anse par la métallation au bismuth. La porphyrine **25** provient elle-même du clivage des méthyles des fonctions éthers de la porphyrine **15**.

Schéma 35. Rétrosynthèse de la porphyrine mono-anse hydrosoluble **16**.

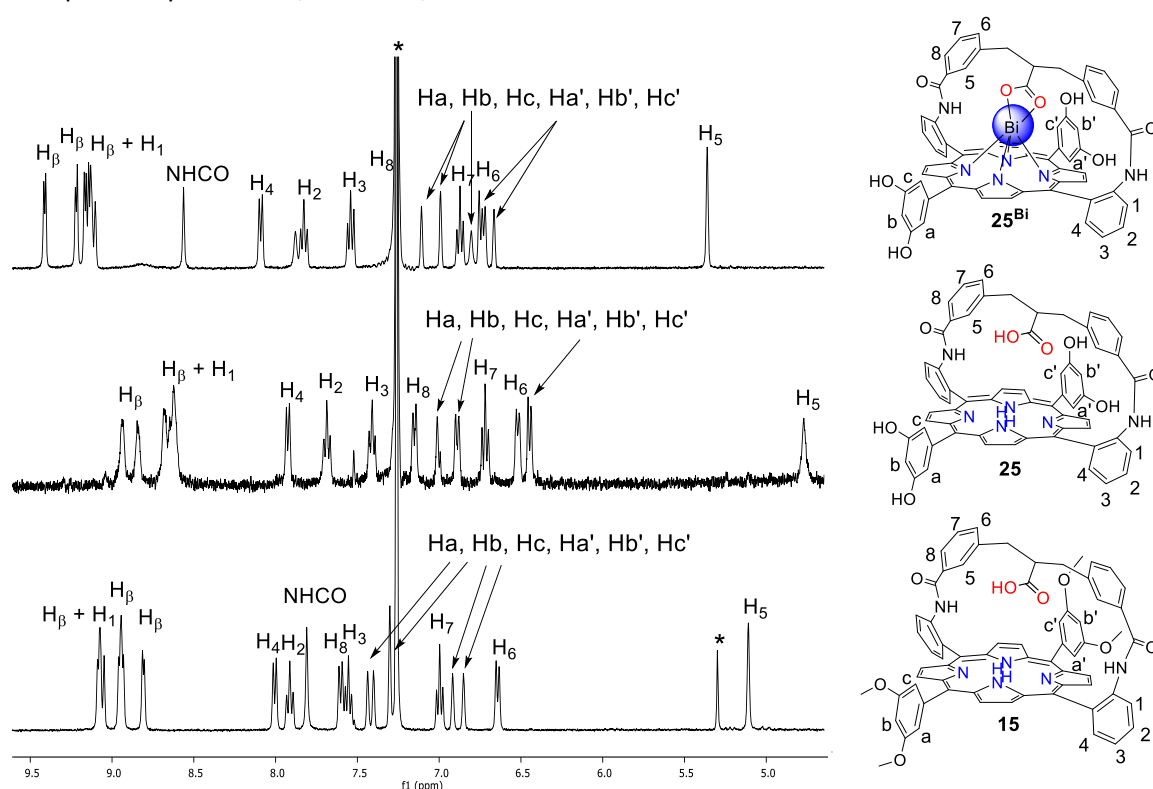
2.4.2.1 Synthèse et caractérisation du complexe de bismuth **25^{Bi}**

Le complexe de bismuth **25^{Bi}** est obtenu en 2 étapes à partir de la porphyrine **15** (Schéma 36), la première étape est une déprotection des fonctions alcool du résorcinol, elle s'effectue avec un large excès de trichlorure d'aluminium dans un mélange 4:1 de DCM/Et₂S à 40 °C pendant 24h sous argon pour mener à la synthèse de la porphyrine **25**. Puis, cette dernière est métallée par le bismuth afin de protéger l'acide carboxylique d'une alkylation, car dans ce cas-là la porphyrine perdrait tous les avantages apportés par la présence du contre-ion intramoléculaire.

¹⁰⁵ Il a même été possible de former une porphyrine mono-anse contenant 5 bras octaéthylène glycol précédemment au laboratoire mais en très faible quantité (<5 mg).

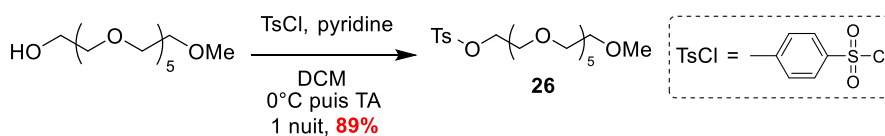
Schéma 36. Accès au complexe 25^{Bi} à partir de la porphyrine 15.

Ces trois composés ont été caractérisés par spectroscopies RMN ^1H , 2D COSY et 2D HMQC. Une partie de leur spectre RMN ^1H est présentée dans la Figure 50, on peut voir que tous les protons β -pyrroliques ne sont pas équivalents ainsi que ceux portés par les groupements 3,5-diméthoxy ou 3,5-dihydroxyphényle, ces derniers donnent donc 6 singulets. En effet, les protons Ha/Ha' et Hc/Hc' ne sont pas équivalents car les uns sont du côté de l'anse tandis que les autres pointent vers l'autre face de la porphyrine. De plus, les protons Hc et Hc' ne sont pas équivalents car l'un est du côté de l'acide carboxylique de l'anse alors que l'autre est du côté de son proton en position α , il en va de même pour les protons Ha/Ha' et Hb/Hb'.

Figure 50. Spectres RMN ^1H des porphyrines 15, 25 et du complexe 25^{Bi} : zone des protons aromatiques. Conditions : CDCl_3 (500 MHz, 298 K). * = solvants.

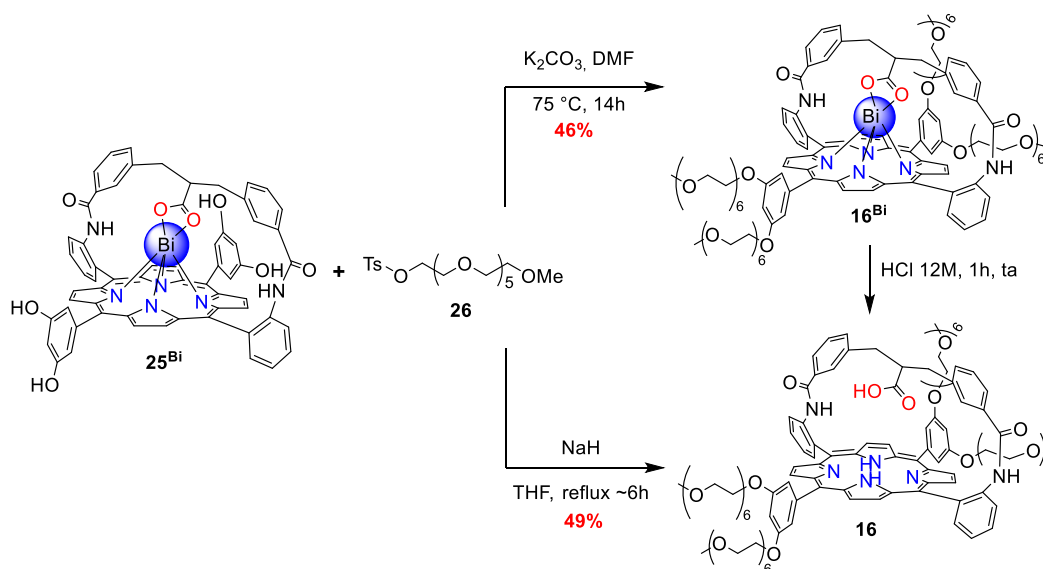
2.4.2.2 Synthèse de la porphyrine mono-anse hydrosoluble 16

Afin d'obtenir cette porphyrine il faut synthétiser en parallèle l'hexaéthylène glycol tosylé, celui-ci est obtenu en ajoutant le méthylhexaéthylène glycol au chlorure de tosylé dans le DCM anhydre en présence de pyridine à 0 °C. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant une nuit (Schéma 37). Le produit **26** est alors obtenu avec un rendement de 89%.

Schéma 37. Synthèse de l'hexaéthylène glycol tosylé **26**.

Deux voies de synthèse sont envisageables pour conduire à la porphyrine **16** à partir du complexe **25^{Bi}**, elles sont décrites dans le Schéma 38. La différence repose sur le choix de la base et du solvant utilisé, la première voie utilise du K_2CO_3 dans le DMF anhydre à 75°C , on obtient alors la porphyrine hydrosoluble de bismuth **16^{Bi}** avec un rendement de 46%, il faudra une autre étape de déprotection avec une solution d'HCl pour obtenir la base libre **16**. Par contre, la deuxième voie utilise du NaH dans le THF anhydre et on accède directement à la base libre **16** avec un rendement de 49%. Mais avec cette dernière voie des produits de suralkylation ont été observés très difficilement séparables (penta-HEG, Hexa-PEG au lieu de tétra-PEG), ceci montre que le NaH est une base trop forte et qu'une démetallation partielle voire une alkylation des pyrroles de la porphyrine ont lieu.

La porphyrine **16** a été pleinement caractérisée par spectroscopies RMN, par spectroscopie UV-visible et par spectrométrie de masse ESI-HRMS.

Schéma 38. Les deux voies d'accès à la porphyrine hydrosoluble **16**.

2.4.3 Etudes de métallation de la porphyrine **16** avec du Pb(II) et du Bi(III)

Tout d'abord, la porphyrine mono-anse **16** est bien soluble dans l'eau à une concentration de 0.76 mM et à pH 7. En ce qui concerne la coordination du bismuth suivie par spectroscopie UV-visible, la porphyrine **16** se comporte de manière semblable à la porphyrine **15**, la métallation quasi-totale se produit en environ 10 h à température ambiante dans le DMSO en présence de 5 éq. de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ (Figure 51).

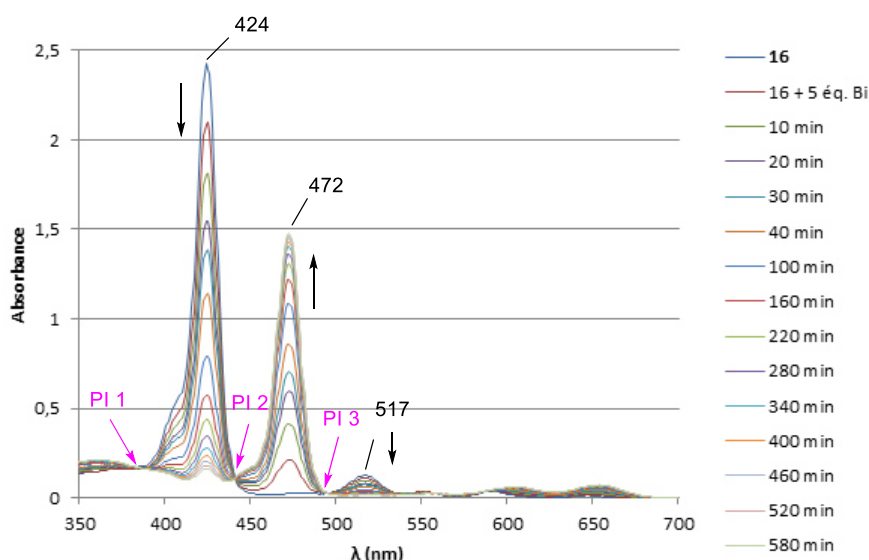


Figure 51. Suivi cinétique de la métallation de la porphyrine **16** par le $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ suivi par spectroscopie UV-visible. Conditions : DMSO, 10 éq. de DIPEA, $C_0 = 8 \mu\text{M}$. Points isobestiques (PI) = 381, 438 et 533 nm.

Nous avons ensuite étudié la coordination du $\text{Pb}(\text{II})$ par la porphyrine hydrosoluble **16** par spectroscopie UV-visible (Figure 52). Lorsque 2.5 équivalents de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ sont ajoutés à la porphyrine base libre **16** dans le DMSO en présence de DIPEA, les bandes de la porphyrine base libre disparaissent (Figure 52, courbe bleue foncée) tandis que deux bandes apparaissent à 432 et 475 nm (Figure 52, courbe rouge). On s'attendait à une métallation totale et instantanée mais la présence de ces deux bandes prouve que la métallation n'est que partielle. Le complexe mononucléaire de plomb Pb-TPPrP décrit dans le Chapitre 2 a sa bande de Soret à 470 nm (cf. Figure 21, p 40). La bande à 475 nm peut donc être attribuée au complexe mononucléaire de $\text{Pb}(\text{II})$ **16^{Pb}** ou **16_{Pb}**, tandis que la bande à 432 nm doit correspondre à une espèce dans laquelle le cycle porphyrinique est peu affecté. On peut penser à un équilibre entre la porphyrine base libre, le complexe mononucléaire de $\text{Pb}(\text{II})$ ou à un potentiel complexe dans lequel le $\text{Pb}(\text{II})$ serait HAT suspendu au-dessus du macrocycle porphyrinique, dans tous les cas cela correspond à une métallation incomplète de la porphyrine **16**. Si on ajoute jusqu'à 10 éq. de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$, la bande à 432 nm s'intensifie tandis que l'autre se déplace légèrement vers le rouge à 480 nm, la métallation n'est donc toujours pas totale (Figure 52, courbe bleue claire). Ceci est étonnant et signifie que les bras HEG ne sont pas innocents dans le processus de métallation du $\text{Pb}(\text{II})$, ils bloqueraient l'accès du $\text{Pb}(\text{II})$ à la porphyrine en interagissant avec ce dernier. Et encore plus étonnant, lorsque l'on tente de réaliser une transmetallation $\text{Pb} \rightarrow \text{Bi}$ en ajoutant 5 éq. de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ au mélange, l'équilibre est presque totalement déplacé vers la ou les espèce(s) dont la bande de Soret est à 432 nm (Figure 52, courbe rose). La bande à 475 nm restante peut correspondre au complexe mononucléaire de plomb ou de bismuth puisque sa bande de Soret est à 472 nm, mais son intensité témoigne d'une très faible transmetallation $\text{Pb} \rightarrow \text{Bi}$. On peut donc conclure que l'insertion du $\text{Pb}(\text{II})$ dans la porphyrine est perturbée par la présence des bras polyéthylène glycol (PEG), en effet, les PEG sont connus pour interagir avec les cations métalliques, en s'enroulant autour d'eux.¹⁰⁶

¹⁰⁶ N. Uekawa, M. Endo, K. Kakegawa, Y. Sasaki, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2000**, 2, 5485–5490.

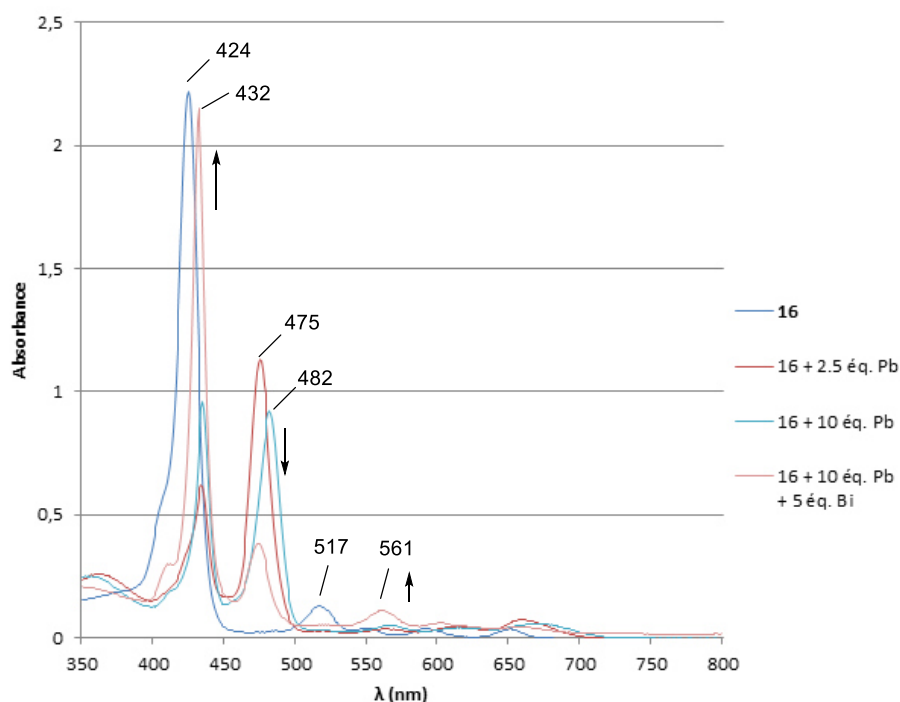


Figure 52. Etude du processus de transmétallation Pb→Bi avec la porphyrine **16** suivi par spectroscopie UV-visible. Conditions : DMSO, 10 éq. de DIPEA, $C_0 = 8 \mu\text{M}$.

Quand la concentration est de l'ordre du micromolaire, comme c'est le cas en spectroscopie UV-visible, la métallation de la porphyrine **16** n'est pas totale et cela même en présence de 10 éq. de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$, par contre lorsqu'on est à l'échelle de concentration de la RMN ^1H (l'ordre du millimolaire), la métallation est quantitative dès l'ajout d'1 éq. de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ comme en témoigne la modification du spectre RMN ^1H , on forme donc un complexe mononucléaire de Pb(II) (Figure 53b). Puis en ajoutant encore 1.5 éq. de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ à ce complexe, le spectre se modifie encore témoignant de la formation d'une nouvelle espèce que l'on attribue à un complexe dinucléaire de Pb(II) (Figure 53f). Au fur et à mesure des ajouts de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ au complexe mononucléaire de Pb(II), le signal des AcO^- libres en solution s'élargit et se blinde passant de 1.91 à 1.83 ppm, simultanément, un signal apparaît à 0.27 ppm déplacement chimique caractéristique d'un ion AcO^- lié, l'un des deux Pb(II) est donc lié à un ion acétate. Ces résultats ont de grandes similitudes avec les complexes obtenus **15^{Pb}** et **15_{Pb}.PbOAc** avec la porphyrine **15** en présence de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ (cf. Chapitre 1. Schéma 13). Par analogie, nous pouvons donc attribuer le complexe mononucléaire obtenu au complexe **16^{Pb}** dans lequel le Pb(II) est OOP en position « interne », et le complexe dinucléaire de Pb(II) correspondrait au complexe **16_{Pb}.PbOAc**, avec un Pb OOP coordonné à la porphyrine mais en position « externe » et l'autre Pb(II) HAT lié à l'anse et à un ion acétate (Figure 53).

Les études de métallation de la porphyrine **16** par le Pb(II) ne donnent donc pas les mêmes résultats en spectroscopie RMN ^1H et en spectroscopie UV-visible, plus la concentration de **16** est faible et plus la présence des bras HEG influence la métallation de cette dernière. Pour le moment, nous n'avons pas de réponse à apporter à ce phénomène de dilution.

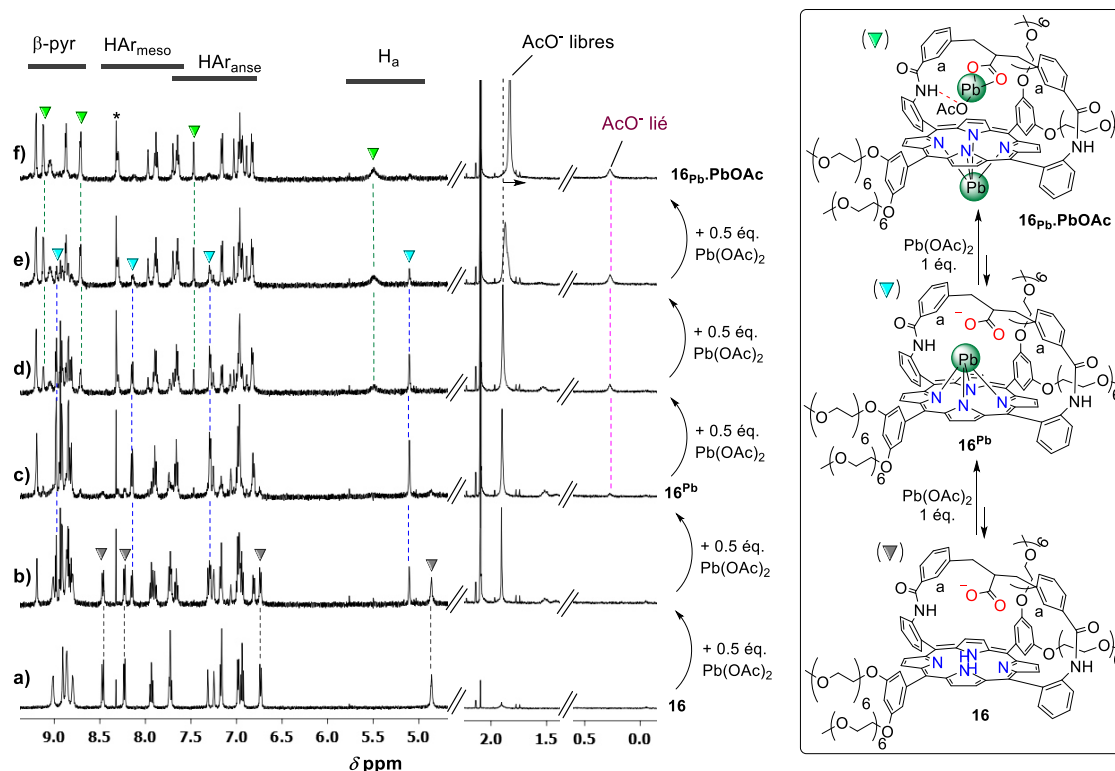


Figure 53. (a-f) Titration de la porphyrine hydrosoluble **16** avec du $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ suivi par spectroscopie RMN ^1H . Conditions : DMSO-d_6 , 10 éq. de DIPEA, 500 MHz, 298K.

Par contre, les études de métallation de la porphyrine **16** par le $\text{Bi}(\text{III})$ réalisées en spectroscopie RMN ^1H et en spectroscopie UV-visible montrent des résultats moins disparates, la métallation a lieu quantitativement dans le DMSO en présence de DIPEA, bien qu'elle soit plus rapide à des concentrations à l'échelle de la RMN ^1H .

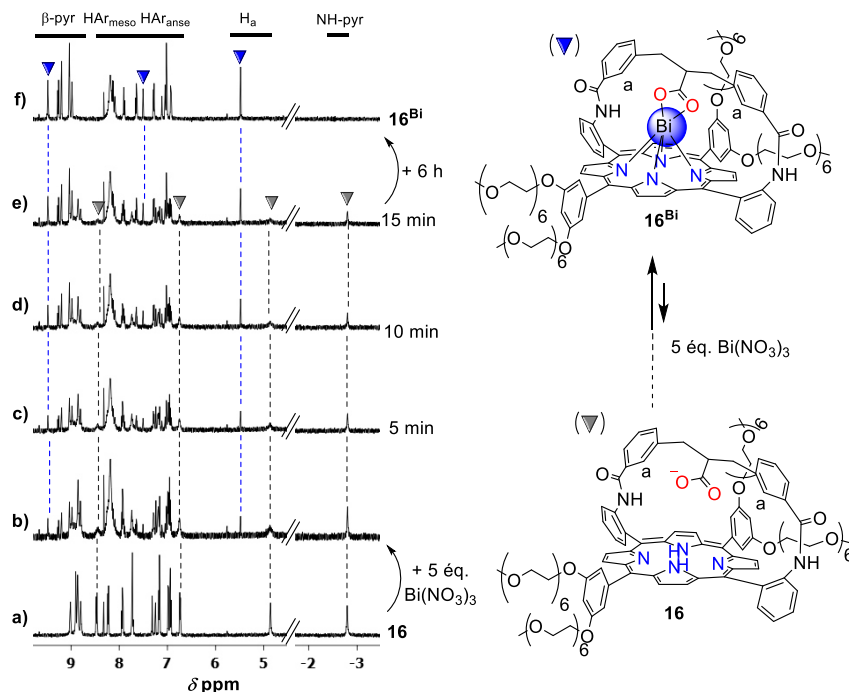


Figure 54. Etude cinétique de métallation de la porphyrine **16** par 5 éq. de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ suivie par spectroscopie RMN ^1H . b) Ajout de 5 éq. de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ à la porphyrine hydrosoluble base libre **16**. (c-e) Suivi cinétique toutes les 5 min. f) Spectre RMN ^1H du complexe 16^{Bi} après environ 7h. Conditions : DMSO-d_6 , 10 éq. de DIPEA, 500 MHz, 298 K.

La Figure 54 représente le suivi cinétique par spectroscopie RMN ^1H de métallation de la porphyrine **16** par 5 éq. du $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ dans le DMSO-d_6 en présence de 10 éq. de DIPEA et à température ambiante. Instantanément il ne se forme que 22% du complexe mononucléaire **16^{Bi}** (Figure 54b), mais la formation de ce dernier est quasi-quantitative après 15 min, puisque sa proportion atteint déjà les 88% (Figure 54e). Il faut noter qu'après 7h, seul le complexe **16^{Bi}** est présent en solution, il n'y a aucune trace d'un complexe dinucléaire de Bi(III) bien qu'il reste toujours 4 éq. de Bi(III) libres en solution.

En conclusion de ces études de coordination du Pb(II) et du Bi(III), la porphyrine **16** a pu être synthétisée à l'échelle de la centaine de milligrammes. L'hydrosolubilité de cette porphyrine a été confirmée par solubilisation dans de l'eau distillée à pH 6-7 à une concentration à l'échelle du milimolaire. La métallation de **16** par le Pb(II) et le Bi(III) ont été étudiées par spectroscopie UV-visible et RMN ^1H dans le DMSO, la métallation par le Bi(III) est toujours quantitative et conduit au complexe **16^{Bi}** (en environ 10h et 20 min respectivement) alors que pour le Pb(II), les résultats ne se rejoignent pas. En effet, en spectroscopie UV-visible, la métallation par le Pb(II) est incomplète et cela même quand le $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ est en excès, alors qu'en RMN ^1H , la métallation de **16** conduit à **16^{Pb}** avec 1 éq. de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$, puis au complexe dinucléaire **16_{Pb}.PbOAc** en rajoutant 1.5 éq. de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ à la porphyrine métallée **16^{Pb}**. Des études approfondies de métallation de **16** par le Pb(II) et Bi(III) seront réalisées prochainement afin de savoir si les propriétés de coordination de **16** sont toujours convenables en solution aqueuse.

3 Méthode de radio-marquage au ^{213}Bi : élution, détection, quantification

3.1 Source radioactive utilisée

Le ^{213}Bi est obtenu à partir d'un générateur constitué de ^{225}Ac , celui-ci est fourni par l'Institut Trans-Uranium (ITU) de Karlsruhe en Allemagne tous les 2-3 mois, mais nous n'avons pu accéder au générateur qu'une à deux fois par an. Le générateur $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ se présente sous la forme d'une colonne d'élution composée d'une résine échangeuse de cations AG-MP 50 (Figure 55).¹⁰⁷ La colonne est entourée d'un cylindre en plomb pour protéger le manipulateur au cours de l'élution. Dans le but d'assurer une longue vie du générateur les radio-isotopes ^{225}Ac sont répartis sur les deux tiers de la colonne ainsi la dégradation radiolytique de la résine est limitée (Figure 55c). Ce type de générateur peut être utilisé pendant 3 semaines, au-delà de ce délai l'activité radioactive de l'échantillon est trop faible pour un radio-marquage.

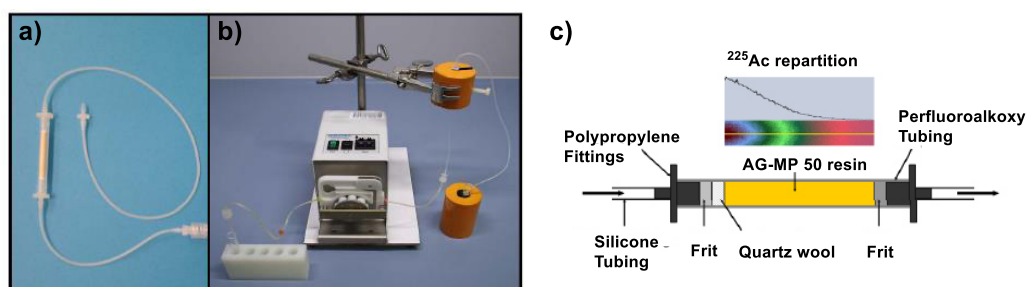


Figure 55. Générateur $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ (Images tirées du rapport annuel de l'ITU 2009).

¹⁰⁷ M. R. McDevitt, R. D. Finn, G. Sgouros, D. Ma, D. A. Scheinberg, *Applied Radiation and Isotopes*, **1999**, 50, 895–904.

3.2 Technique d'élution du ^{213}Bi et radio-marquage des ligands

Le générateur $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ est composé d'une colonne échangeuse de cations, en fonction du pH de la solution éluante on peut donc obtenir sélectivement un seul type de cation. Le ^{213}Bi est donc sélectivement élué avec 600 μL d'une solution contenant un mélange 1:1 de NaI (0.1 M) et de HCl (0.1 M) à une vitesse d'environ $1\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ selon le protocole standard décrit par Scheinberg *et al.* en 1999 (Figure 56.1).¹⁰⁷ Avec cette technique, les rendements d'élution sont d'environ 90% et il est possible de réaliser une élution toutes les deux heures avec un maximum d'activité. Le ^{213}Bi est obtenu sous forme d'iodures de bismuth BiI_3 et BiI_4^- à une concentration d'environ 0.3 nM pour une activité d'environ 1400 $\mu\text{Ci}/\text{mL}$.

Afin d'effectuer le radio-marquage des porphyrines, 120 μL de l'éluat sont ajoutés à une solution contenant 12 μL de soude à 1 M, 50 μL d'une solution tampon Tris à 2 M et 15 μL de solution de la porphyrine à 159 μM . Le pH de l'éluat étant d'environ 1, la complexation du ^{213}Bi par les porphyrines n'est pas possible, en effet à ce pH la porphyrine est protonnée le milieu est donc neutralisé par une solution aqueuse de soude. Les porphyrines à anses **4**, **14** et **15** n'étant pas hydrosolubles, elles sont en solution dans un mélange 1:1 THF/EtOH ce qui représente une quantité de solvant organique de 5% du volume total de la solution de radio-marquage.

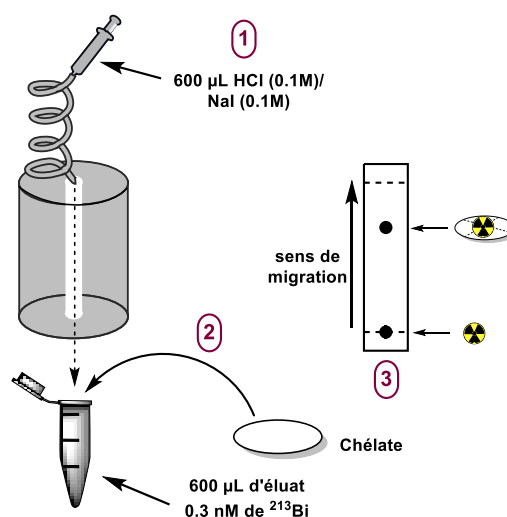


Figure 56. Radio-marquage au ^{213}Bi . 1) Elution du ^{213}Bi . 2) Métallation des ligands 3) CCM puis radio-révélation.

3.3 Mesure de la radioactivité et quantification du radio-marquage

Le comptage radioactif de l'éluat s'effectue par un scintillateur calibré NaI(Tl) (RayTest, France). En ce qui concerne la quantification du radio-marquage, les techniques d'analyse physico-chimiques usuelles (UV, RMN) ne sont pas applicables. En effet la quantité de ^{213}Bi est à l'échelle du picomolaire, les solutions sont donc trop peu concentrées en ^{213}Bi pour utiliser ces méthodes. Nous utilisons alors une méthode radiochimique plus sensible, la chromatographie sur couche mince (CCM) radio-révélee (Figure 56.3). Il s'agit d'effectuer un dépôt d'un aliquote de la solution de radio-marquage sur la CCM et de la faire migrer dans un éluant DCM/MeOH (9:1), dans ces conditions le ^{213}Bi non complexé reste à R_f_0 et seule la porphyrine radio-marquée ou non migre. Puis la CCM est révélée à l'aide d'un système « phosphorimager » (Typhoon 9410) cela passe par son impression sur une plaque photosensible. Cette plaque est ensuite scannée et l'intensité des taches de migration est

quantifiée par le logiciel Image Quant (Figure 57). Ceci permet d'obtenir le pourcentage de porphyrine radio-marquée par rapport à la quantité de ^{213}Bi restée à Rf_0 .

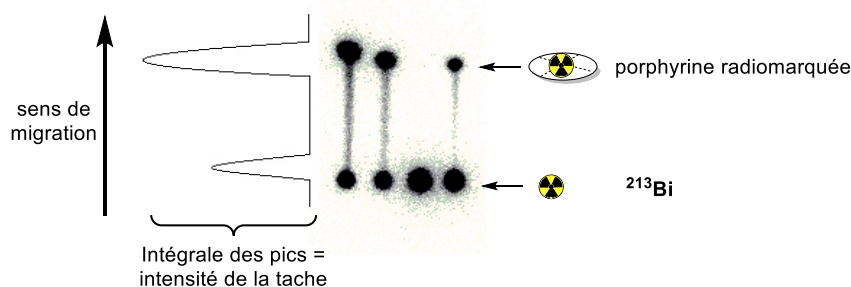


Figure 57. CCM radio-révélee et intégration de l'intensité des taches de migration.

4 Incorporation dans les porphyrines à anse(s) d'un α -émetteur : le ^{213}Bi

Les études antérieures de radio-marquage ont prouvé que **4** était le ligand le plus prometteur parmi tous les chélates synthétisés actuellement au laboratoire. Il était donc logique de commencer à étudier celui-ci, dans différentes conditions (pH, température) pour ensuite tenter de transposer le processus de transmétallation $\text{Pb} \rightarrow \text{Bi}$ au Bi « chaud ». Puis l'étude de la porphyrine **14** nous permettra de nous placer dans le cas de figure où l'anticorps serait greffé sur l'acide carboxylique activé de la porphyrine **20**. Nous saurons ainsi si le chélate une fois immunoconjugué conserve ses propriétés de coordination du ^{213}Bi . Finalement nous étudierons le radio-marquage des porphyrines mono-anse mono-acide **15** et **16**.

4.1 Etudes de radio-marquage de **4** par le ^{213}Bi

Il faut ici noter que les expériences de radio-marquage au ^{213}Bi ne sont pas reproductibles à 100%, les résultats varient en fonction de plusieurs paramètres : le générateur d' ^{225}Ac , l'activité radioactive de l'éluat, les intervalles d'élution,... Les données apportées sont donc une moyenne de manipulations effectuées au cours de mes trois années de thèse.

4.1.1 Influence du pH et de la température sur le taux d'incorporation du ^{213}Bi

Lors des précédents tests de complexation du Bi « chaud », le pH optimal n'a pas été confirmé. Il oscillait entre 7 et 8. La première étude a donc été de déterminer avec quel pH le taux d'incorporation est maximal. Pour avoir un pH de 7 ou de 8, nous utilisons une solution tampon Tris.HCl/Tris ($\text{pK}_a = 8,2$) à 2 M. Les résultats ont révélé que le taux d'incorporation du ^{213}Bi dans **4** est plus élevé à pH 7 (Figure 58). En effet, au bout de 10 min à température ambiante, le taux d'incorporation est de 33% à pH 7 alors qu'il n'est que de 15% à pH 8.¹⁰⁸

La température est également un facteur qui a été étudié. A pH 7, nous avons observé que le taux d'incorporation du ^{213}Bi dans **4** était aussi bon à température ambiante qu'à 75 °C (Figure 58). Ceci est un résultat très encourageant car une fois greffé sur anticorps, nous ne pourrions dépasser

¹⁰⁸ Le ligand **4** est utilisé en large excès, sa concentration est de 160 μM et le rapport $\text{4}/^{213}\text{Bi}$ est d'environ 2000:1 en fonction de l'activité de l'éluat. Cette concentration sera toujours la même pour les études suivantes à moins que je ne le précise.

les 40 °C pour incorporer le Bi « chaud » dans **4**. Au-delà, l'anticorps risque d'être dénaturé. Les études ont donc été poursuivies à température ambiante.

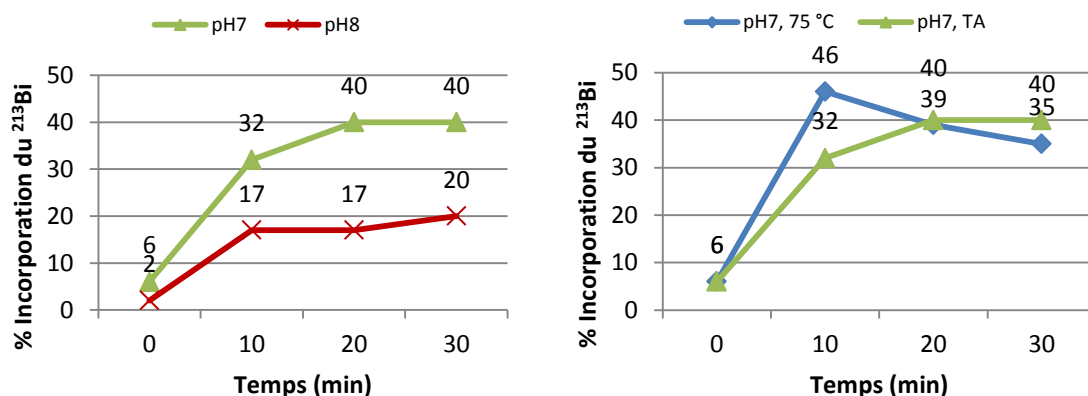


Figure 58. Influence du pH et de la température sur le taux d'incorporation du ^{213}Bi dans la porphyrine **4**.

4.1.2 Transposition du processus de transmétallation $\text{Pb} \rightarrow \text{Bi}$ au ^{213}Bi

Précédemment, il a été prouvé que la précomplexation de la porphyrine **4** par du plomb accélérât considérablement la vitesse d'insertion du Bi « froid » au sein du macrocycle d'un facteur 300 grâce à un processus de transmétallation $\text{Pb} \rightarrow \text{Bi}$.¹⁸ Dans la suite de ces travaux, nous avons voulu vérifier si ce phénomène était transposable au Bi « chaud » et si c'est le cas, est-ce que la présence seule de plomb dans le milieu suffit, ou si c'est la combinaison du plomb et des ions AcO^- qui permet d'obtenir un bon taux d'incorporation avec une cinétique rapide. Car si les ions acétate ne sont pas nécessaires, c'est que le complexe dinucléaire de plomb **4Pb₂** suffit à accélérer le taux d'incorporation du ^{213}Bi dans la porphyrine **4**. Par contre en présence d'ions acétate, ceux-ci peuvent intervenir dans l'étape de déconvolution du $^{213}\text{Bi}^{3+}$ et donc accélérer son insertion dans la porphyrine.

4.1.2.1 Etudes de radio-marquage au ^{213}Bi de la porphyrine **4** en présence de Pb « froid »

Le premier paramètre étudié est le pH avec la porphyrine **4** en présence ou en absence de plomb à pH 7 et à pH 8, à température ambiante et avec une solution tampon Tris 2 M. Les résultats de cette expérience sont présentés dans la Figure 59. On peut voir qu'au bout de 10 min, le taux d'incorporation du ^{213}Bi dans la porphyrine **4** est plus élevé à pH 8 qu'à pH 7 en présence de 2 éq. de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ qu'en absence de Pb « froid » respectivement 71% contre 55% (Figure 59, courbe violette et verte respectivement). Le pH optimal en présence de Pb(II) est donc pH 8. Insistons sur le fait que le pourcentage d'insertion est plus élevé en présence de Pb(II) (jusqu'à 73%), en effet sans plomb celui-ci ne dépasse pas les 41% (Figure 59, courbe bleue). Ceci prouve que la présence de plomb « froid » accélère et donc augmente l'insertion du ^{213}Bi dans la porphyrine **4**. Nous avons donc prouvé avec ces expériences que la transmétallation $\text{Pb} \rightarrow ^{213}\text{Bi}$ avait bien lieu, et ceci permet d'atteindre un taux d'incorporation du ^{213}Bi allant jusqu'à 73%. Ceci est un résultat sans précédent, que ce soit avec des porphyrines ou avec un autre ligand utilisé en α -RIT.

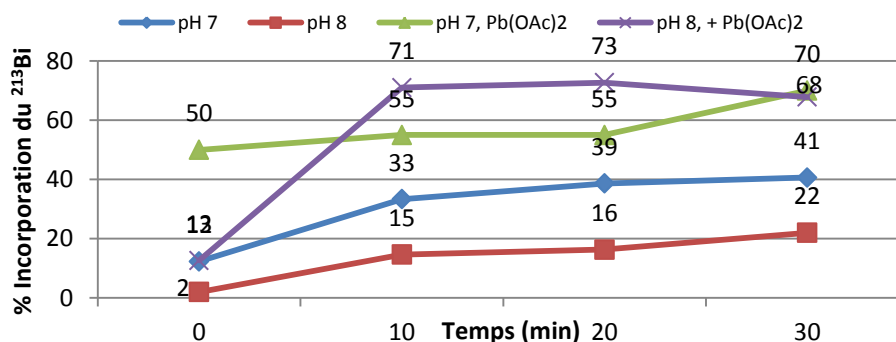


Figure 59. Influence de la présence de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ sur le taux d'incorporation du ^{213}Bi à pH 7 et pH 8.

A la lecture de ces résultats nous avons poursuivi les expériences avec la porphyrine **4** en présence ou en absence de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$, en présence d'AcONa et avec le complexe de plomb pré-synthétisé **4Pb₂**. Cette étude nous permettra de trancher sur la nature de l'espèce chimique qui accélère l'insertion du ^{213}Bi , les ions AcO^- , le $\text{Pb}(\text{II})$ ou le $\text{Pb}(\text{OAc})_2$? Nous avons également changé le moment de l'insertion du $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ avant ou après l'éluat de ^{213}Bi , afin de voir si cela influe son insertion dans la porphyrine.

Premièrement, ces études révèlent que la présence seule d' AcO^- ou de $\text{Pb}(\text{II})$ dans le milieu ne permet pas d'avoir un taux maximal d'incorporation du ^{213}Bi . Effectivement, au bout de 10 min, le taux d'incorporation est de 33% sans AcO^- ni plomb, de 36% avec AcO^- et de 59% avec **4Pb₂** (Figure 60, courbe bleue foncée, courbe bleue claire et courbe rouge à t_{10} respectivement). Deuxièmement, l'augmentation de l'insertion du ^{213}Bi en présence de $\text{Pb}(\text{II})$ et sans acétate est plus faible que lorsque du $\text{Pb}(\text{II})$ et des ions acétate sont tous deux présents puisqu'elle est de 59% contre 70% (Figure 60, courbe rouge et courbe verte respectivement). C'est donc la présence commune de $\text{Pb}(\text{II})$ et d' AcO^- qui permet une cinétique rapide et un taux d'incorporation maximal allant même jusqu'à 80% à température ambiante (Figure 60, courbe violette). Notons que ce taux maximal est obtenu lorsque le $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ est ajouté avant l'éluat, c'est-à-dire que le supposé complexe **4PbPbOAc** est d'abord formé puis il s'opère une transmétallation $\text{Pb} \rightarrow ^{213}\text{Bi}$ cinétiquement plus rapide que la métallation directe de la porphyrine **4** base libre, grâce à une déformation de la porphyrine induite par la coordination du $\text{Pb}(\text{II})$. La présence d'ions AcO^- dans le milieu joue également un rôle, il permettrait de former des acétates de ^{213}Bi et cette forme est plus facilement insérée dans la porphyrine.

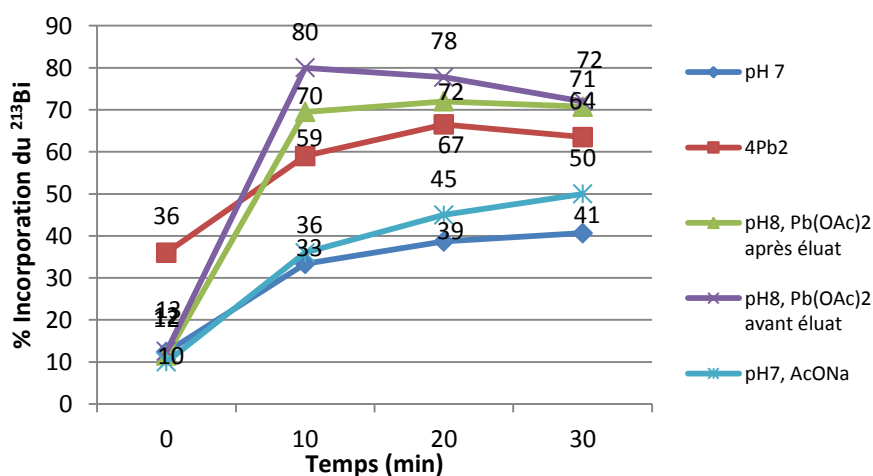


Figure 60. Taux d'incorporation du ^{213}Bi en fonction de la présence de $\text{Pb}(\text{II})$ et d'ions AcO^- .

4.1.2.2 Tentatives de réduction de la concentration de **4** par rapport au ^{213}Bi

Pour avoir un taux d'incorporation ^{213}Bi élevé, nos chélates sont placés en très large excès, environ 2000 équivalents par rapport à la quantité de ^{213}Bi et pour les tests réalisés en présence de Pb « froid », 4000 équivalents de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ sont injectés. Nous avons donc tenté de réduire leur concentration tout en conservant un bon taux d'insertion du ^{213}Bi . Toutes les expériences ont été effectuées à pH 8, à température ambiante et en présence d'une solution tampon Tris 2 M.

Lorsque la concentration de la porphyrine **4** et celle du $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ sont toutes les deux réduites d'un facteur 10, on observe une chute du taux d'incorporation du Bi « chaud ». En effet, au bout de 10 min, seul 10% du ^{213}Bi est inséré au lieu de 70% avec des concentrations inchangées (Figure 61, courbe violette et courbe bleue respectivement). Quand on ne réduit que la concentration du $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ d'un facteur 10, à t_{10} le taux d'insertion n'est pas bien meilleur, il n'est que de 18% bien qu'il atteigne 30% au bout de 20 minutes (Figure 61, courbe rouge). Par contre, lorsqu'on divise par 10 la concentration de **4** avec une concentration de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ inchangée, on garde un taux de complexation du ^{213}Bi convenable aux alentours des 40% (Figure 61, courbe verte).

La présence de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ permet donc de réduire la concentration de la porphyrine **4** d'un facteur 10 tout en gardant un taux d'insertion du ^{213}Bi acceptable (40% à TA), mais ce taux reste faible si l'on considère une application en α -RIT.

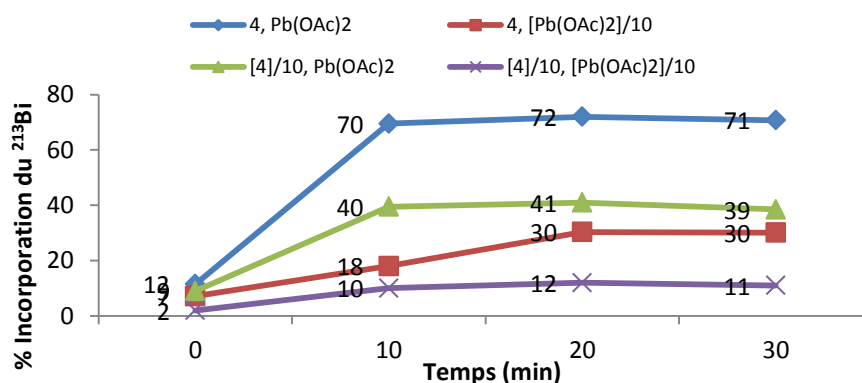


Figure 61. Taux d'insertion du ^{213}Bi dans la porphyrine **4** en fonction de la concentration de **4** et/ou de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$.

Nous avons également évalué l'impact de la concentration de la solution tampon Tris sur le taux d'incorporation du ^{213}Bi . Lorsque seule la concentration du tampon Tris est divisée par 10, le taux d'incorporation du ^{213}Bi est moins élevé, en effet il passe de 70% à 35% à température ambiante au bout de 10 min (Figure 62, courbe bleue foncée et rouge respectivement).

Par contre, diminuer la concentration de la solution tampon permet d'augmenter le pourcentage d'insertion du Bi « chaud » lorsque la concentration de la porphyrine **4** ou du $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ est divisée par 10. En effet, par exemple au bout de 20 min à température ambiante, avec une concentration de la porphyrine **4** divisée par 10, une concentration de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ inchangée et une solution tampon Tris à 2 M, on a 41% d'incorporation de ^{213}Bi alors que dans les mêmes conditions avec une solution tampon Tris à 0.2 M on a 54% d'incorporation (Figure 62, courbe bleue rouge et verte respectivement).

De plus même quand la concentration de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ est également divisée par 10 avec un tampon à 0.2 M, on retrouve un taux d'incorporation « classique », au bout de 10 min, l'incorporation est de 46% avec un tampon de 0.2 M (Figure 62, courbe bleue), contre 10% à 2 M, dans les mêmes conditions (Figure 61, courbe bleue). Par contre, quand la solution tampon Tris est à 0.02 M, on observe quasiment aucune incorporation du ^{213}Bi , la concentration étant trop faible pour maintenir un pH 8 constant (Figure 62, courbe violette).

En résumé, diminuer la concentration de la solution de tampon Tris permet d'augmenter le taux d'insertion de ^{213}Bi dans la porphyrine **4** lorsque l'on souhaite diminuer la quantité de ligands, mais ce taux n'atteint jamais le taux maximal de 80% obtenu avec une solution tampon Tris à 2M et une concentration de **4** de 160 μM (environ 2000 éq.).

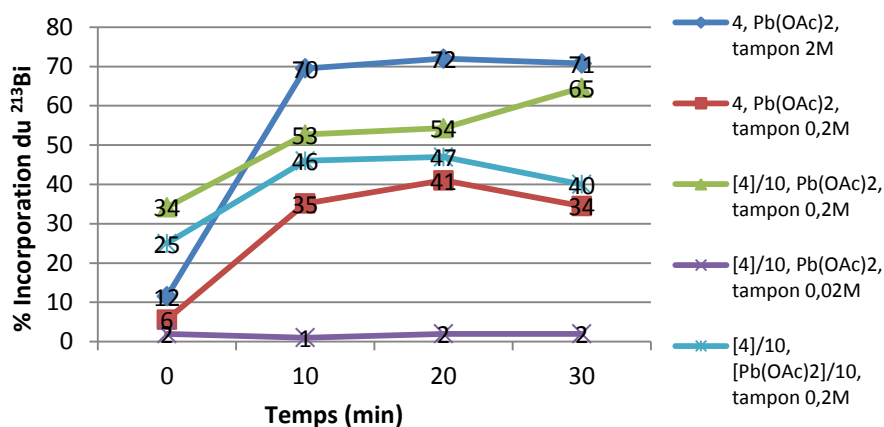


Figure 62. Influence de la concentration du tampon Tris sur le taux d'incorporation du ^{213}Bi , à pH 8 et à TA.

4.1.3 Conclusion intermédiaire

Toutes ces études approfondies nous permettent de dégager des conditions optimales de radio-marquage de la porphyrine **4** par le ^{213}Bi , celles-ci étant : 2000 équivalents de porphyrine **4** par rapport à la quantité de ^{213}Bi , un pH de 8 maintenu par un tampon Tris à 2 M. Mais surtout le processus de transmétallation $\text{Pb} \rightarrow ^{213}\text{Bi}$ a été démontré avec la porphyrine **4**, en effet en ajoutant 4000 éq. de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ dans le milieu de radio-marquage, le taux d'insertion du ^{213}Bi peut atteindre les 80% à température ambiante, ceci est le même taux obtenu avec le ligand de référence pour le ^{213}Bi , le CHX-DTPA¹⁷ bien que les quantités utilisées soient 32 fois inférieures à celle que nous utilisons pour le radio-marquage de la porphyrine **4**. Cet excellent résultat fait de la porphyrine **4** un candidat sérieux pour une application en α -RIT.

4.2 Etudes de compétition entre **4** et CHX-DTPA le « gold standard » pour le ^{213}Bi

La porphyrine **4** ayant donné d'excellents résultats en radio-marquage du ^{213}Bi , il est intéressant de comparer son affinité pour le ^{213}Bi avec celle du CHX-A-DTPA, chélate de référence qui a déjà été utilisé pour des études cliniques. Nous avons alors réalisé des études de compétition entre ces deux ligands dans nos conditions optimales, c'est-à-dire, 2000 équivalents du ligand par rapport au ^{213}Bi , à température ambiante, à pH 8 et avec une solution tampon Tris à 2 M.

La Figure 63a représente une expérience réalisée avec la porphyrine **4** en absence ou en présence de la même quantité de CHX-DTPA et en absence ou en présence de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$. A t_{20} la présence de CHX-DTPA, en absence de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ fait chuter de 93 % le taux d'insertion du ^{213}Bi dans la porphyrine **4** puisqu'il passe de 15 à 1% (Figure 63a, A vs B), donc le CHX-DTPA est plus compétitif que la porphyrine **4** lorsque ces deux ligands sont placés dans les mêmes conditions.

Maintenant si le radio-marquage est effectué en présence de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$, le taux d'insertion dans **4** ne chute que de 59% lorsque la même quantité de CHX-DTPA est présente, passant de 73 à 31% (Figure 63a, C et D).

Nous avons alors joué sur la concentration du tampon ainsi que sur celle des ligands. On peut alors observer à t_{20} qu'en divisant leur concentration par 10 et en maintenant celle du $\text{Pb}(\text{OAc})_2$, la présence de CHX-DTPA n'agit plus sur le taux d'insertion du ^{213}Bi dans la porphyrine **4**. En effet à t_{20} , celui-ci passe de 31% à 61% (avec Tris 2 M et 0.2 M respectivement, Figure 63a D vs Figure 63b D). Ce résultat est étonnant puisque le taux d'insertion est plus élevé lorsque la concentration des ligands est divisée par 10 et nous n'avons pas d'explications à ce résultat. Mais ce que l'on peut supposer c'est que dans ces conditions, la porphyrine **4** semble être compétitive du CHX-DTPA puisque le taux d'insertion du ^{213}Bi dans **4** dépasse les 50%.

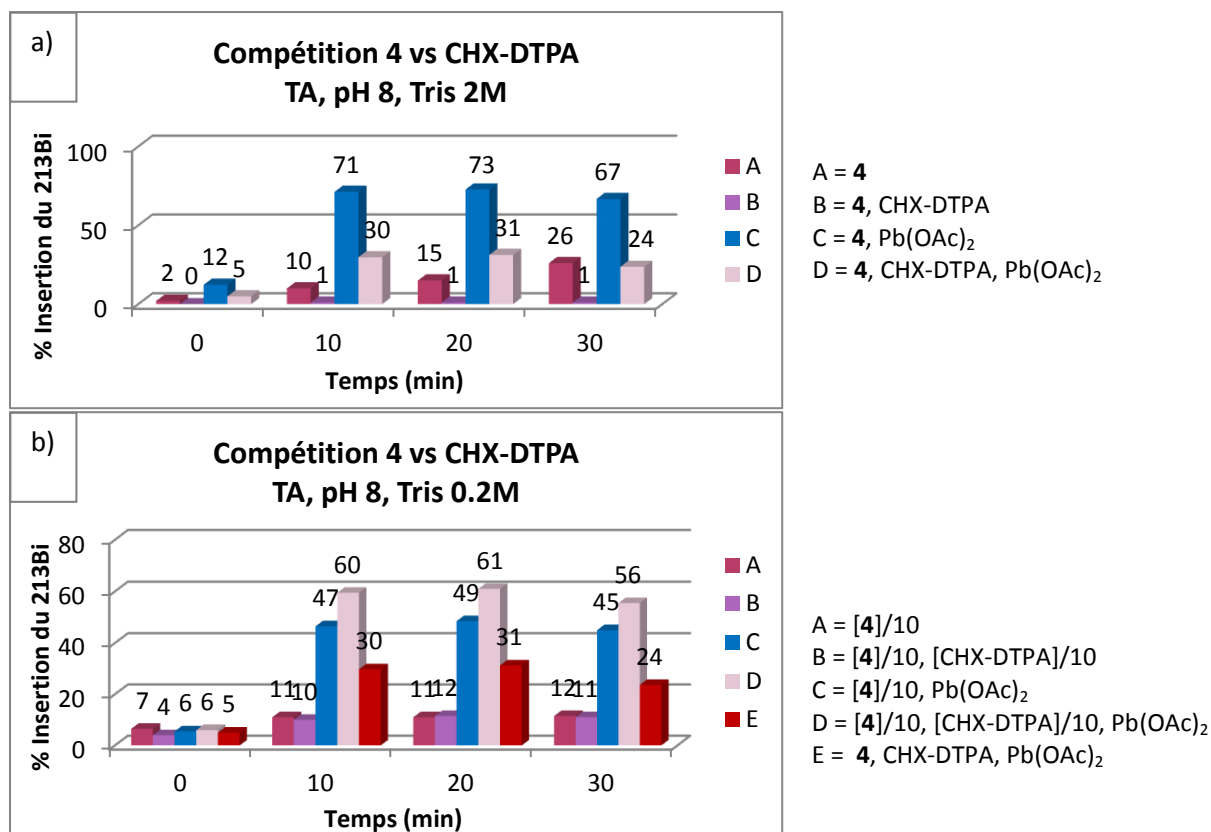


Figure 63. Etudes de compétition entre la porphyrine **4** et CHX-DTPA. a) Conditions : TA, pH 8, tampon Tris 2 M. b) Conditions : TA, pH 8, tampon Tris 0.2 M.

Des tests de stabilité des complexes ^{213}Bi -CHX-DTPA et ^{213}Bi -**4** ont également été entrepris en présence de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ (Figure 64). On peut voir que l'ajout de CHX-DTPA sur le complexe ^{213}Bi -**4** n'entraîne pas de décomplexation de ce dernier même après 20 min (Figure 64, B vs A), par contre l'ajout de la porphyrine **4** sur le supposé complexe ^{213}Bi -CHX-DTPA entraîne la formation de 70% du complexe ^{213}Bi -**4** en 20 min (Figure 64, C vs D). Ces résultats semblent appuyer l'hypothèse selon laquelle la porphyrine **4** serait compétitive du CHX-DTPA en termes de cinétique et de thermodynamique, lorsque du $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ est présent.

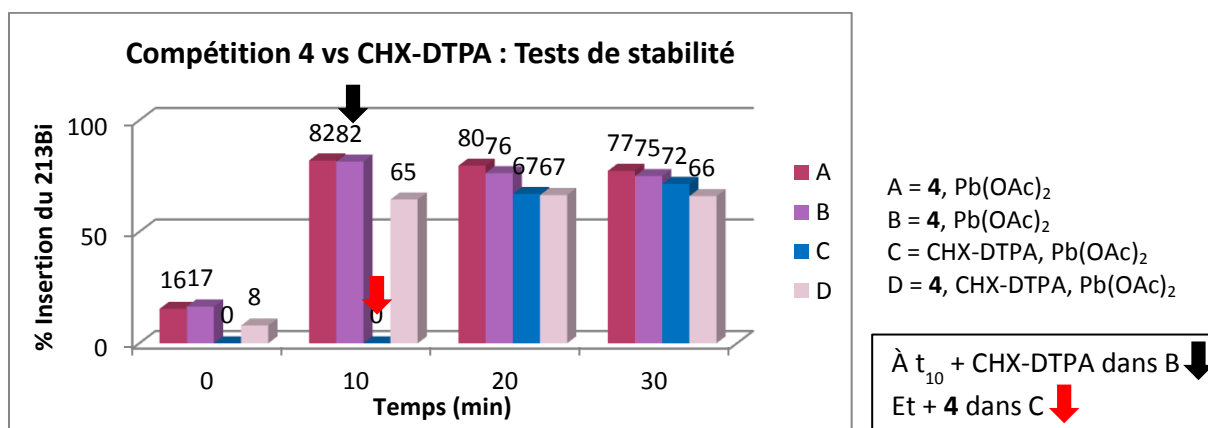


Figure 64. Stabilité des complexes radio-marqués ²¹³Bi-4 vs ²¹³Bi-CHX-DTPA. Conditions : température ambiante, pH 8, tampon Tris 2 M.

Afin de confirmer ou d'infirmer définitivement cette hypothèse, une expérience de radio-marquage du CHX-DTPA a été réalisée en présence ou en absence de Pb(OAc)₂ à pH 7 et à pH 8. En effet, ces conditions ne sont pas les conditions optimales pour le CHX-DTPA et afin de visualiser la complexation du ²¹³Bi, on effectue les CCMs dans un autre éluant adapté au CHX-DTPA, un mélange de méthanol et d'ammoniac en proportion 99:1 (Figure 65).

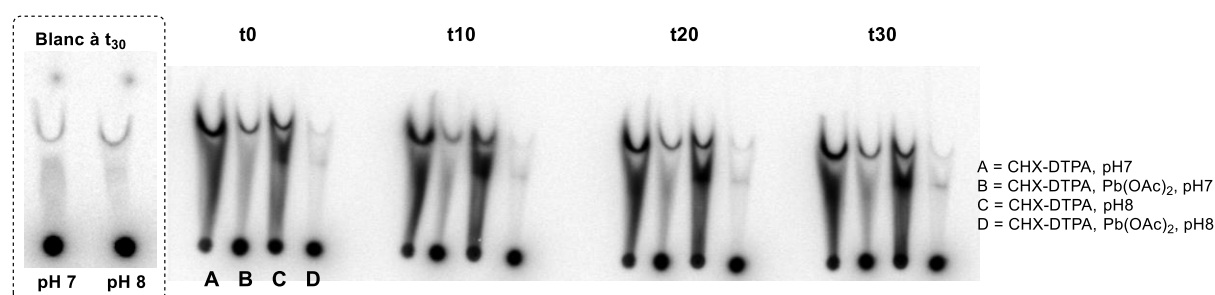


Figure 65. Influence de la présence de Pb(II) sur l'insertion du ²¹³Bi dans le CHX-DTPA : CCMs radio-révéllées, éluant MeOH/NH₃ (99 :1)

Il est important de noter que l'insertion du ²¹³Bi dans le CHX-DTPA (2000 éq.) a bien lieu à température ambiante à pH 7 et à pH 8 avec des rendements excédant les 80% bien que le pH optimal soit de 4,5 (Figure 65, A et C). Ce ne sont donc pas ces conditions qui empêchent la complexation du ²¹³Bi par le CHX-DTPA mais plutôt la présence de Pb(OAc)₂ dans le milieu. En effet, en présence de Pb(OAc)₂ le taux d'incorporation du ²¹³Bi chute à environ 5% à pH 7 et il est quasi-nul à pH 8. La présence de 2 équivalents de Pb(II) par rapport au CHX-DTPA inhibe l'insertion du ²¹³Bi, ce dernier doit rentrer en compétition avec le plomb qui est présent en quantité 4000 fois plus grande. Il se forme donc le complexe Pb-CHX-DTPA et la transmetallation Pb→Bi n'a pas lieu avec ce ligand. Finalement, de toutes ces expériences on peut conclure que le CHX-DTPA est bien plus compétitif que la porphyrine 4 à température ambiante à pH 7 et 8, en absence de Pb(OAc)₂, la seule raison pour laquelle la porphyrine 4 apparaissait compétitive du CHX-DTPA provient de l'effet inhibiteur du Pb(II) sur ce dernier et non pas d'une meilleure affinité de 4 pour le ²¹³Bi.

Une dernière étude a été réalisée avec le CHX-DTPA et la porphyrine 4 à pH 7, à température ambiante, en présence d'une solution tampon Tris 2 M et en absence de Pb(OAc)₂, on sait déjà que dans ces conditions le CHX-DTPA inhibe l'insertion du ²¹³Bi dans la porphyrine 4. Nous avons cherché de combien la concentration du CHX-DTPA devait être réduite pour que le pourcentage d'insertion du ²¹³Bi dans 4 réatteigne le taux normalement obtenu sans CHX-DTPA. On peut voir dans la Figure 66 qu'il faut diviser la concentration par un facteur 1000 pour que la porphyrine 4 retrouve le même

taux d'insertion du ^{213}Bi qu'en absence de CHX-DTPA. En effet à t_{10} , ce taux est de 49% sans CHX-DTPA, alors qu'il n'est que de 1% quand le CHX-DTPA est présent en rapport 1:1 et lorsque le rapport est de 1:1000 la complexation du ^{213}Bi remonte enfin à 50% (Figure 66, A, B et E respectivement).

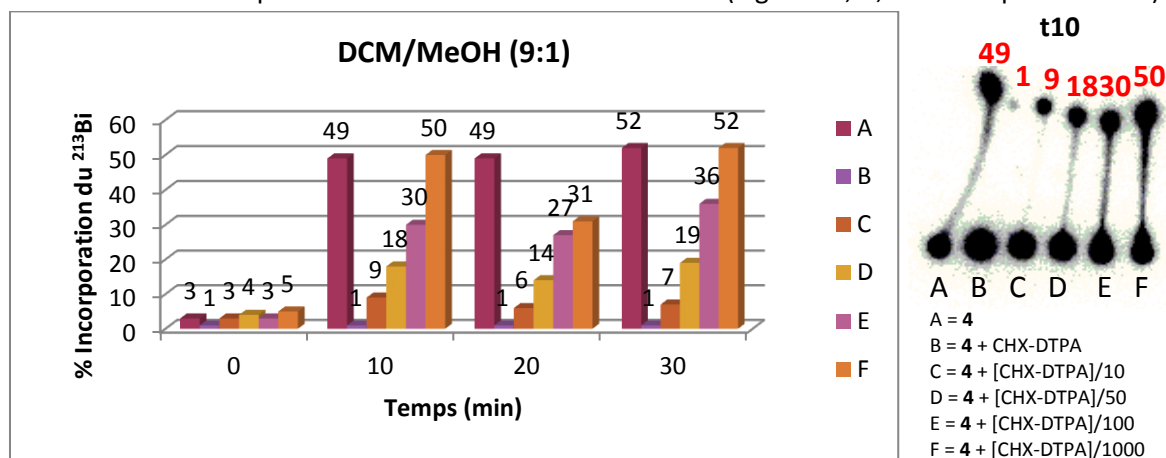


Figure 66. Influence de la concentration du CHX-DTPA sur le taux d'insertion du ^{213}Bi dans la porphyrine 4.

En conclusion l'affinité du CHX-DTPA pour le ^{213}Bi est bien supérieure à celle de la porphyrine 4, il reste donc le « gold » standard en matière d' α -RIT. Toutefois, même si les quantités de la porphyrine 4 sont plus élevées après une étape de purification, on pourra obtenir la porphyrine radio-marquée injectable dans l'organisme.

4.3 Etudes de métallation des porphyrines 14, 15 et 16 par le ^{213}Bi

Nous nous sommes également intéressés au radio-marquage des ligands 14 (correspondant à la bis-anse 4 couplée à une lysine d'un anticorps), 15 et 16 (cf. Schéma 27 p 75, Schéma 28 p 76, et Schéma 35 p 82 respectivement). La porphyrine 4 est le meilleur ligand porphyrinique pour le ^{213}Bi connu à ce jour, ce ligand comporte deux fonctions acides carboxyliques contrairement aux porphyrines 14, 15, et 16 qui n'en possèdent qu'une seule. Il a déjà été prouvé au laboratoire qu'avec les porphyrines mono-anse mono-acide le processus de transmétallation $\text{Pb} \rightarrow \text{Bi}$ a également lieu. Les tests de radio-marquage de ces 3 porphyrines en présence de Pb « froid » vont alors permettre de connaître l'influence qu'a le 2^{ème} acide de la porphyrine 4 sur la complexation du ^{213}Bi .

Des tests ont donc été réalisés avec environ 2000 équivalents de la porphyrine 14, dans un tampon Tris à 2 M à pH 7 et à pH 8, à température ambiante et à 40 °C et avec ou sans $\text{Pb}(\text{OAc})_2$. Ces tests n'ont pas été concluants, quelles que soient les conditions employées le taux d'incorporation n'a jamais dépassé les 25% (Figure 67). Les tests réalisés à température ambiante avec la porphyrine mono-anse mono-acide 15 ne sont pas bien meilleurs. En effet le taux d'insertion du ^{213}Bi ne dépasse pas les 3 % à TA, à pH 8 et cela même en présence de plomb (Figure 67) !

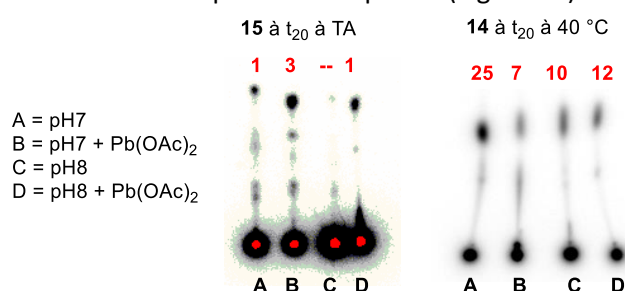


Figure 67. CCMs radio-révéllées des expériences de radio-marquage réalisées avec les porphyrines 15 et 14 à température ambiante à t_{20} et à 40°C à t_{10} respectivement.

La porphyrine hydrosoluble **16** a également été soumise aux tests de radio-marquage au ^{213}Bi . Les tests ont été effectués en utilisant dans un premier temps les conditions optimales déterminées avec la porphyrine **4**, c'est-à-dire à température ambiante, à pH 8, en utilisant 2000 éq. de **16** et 4000 éq. de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$. Ces tests ont donné des résultats comparables à ceux obtenus avec les porphyrines **14** et **15** dans les mêmes conditions, seule une quantité infime de ^{213}Bi était complexée à la porphyrine **16**. D'autres études ont alors été réalisées en faisant varier la concentration de **16** et de $\text{Pb}(\text{II})$ mais aussi la température (Figure 68). Ce n'est qu'avec 40000 éq. de **16** et 16000 éq. de $\text{Pb}(\text{II})$ que le taux d'insertion du ^{213}Bi dans la porphyrine **16** atteint 43% (Figure 68, C2) et ceci est son maximum, on est bien loin des 80% d'insertion dans **4** obtenus avec 20 fois moins de quantité de ligand et 4 fois moins de $\text{Pb}(\text{II})$. Par ailleurs, même en chauffant à 75 °C, ce taux ne dépasse pas les 35% (Figure 68, C3 et C4). Ces résultats décevants sont en accord avec ceux obtenus avec la porphyrine **16** par spectroscopie UV-visible, en effet sa métallation par le $\text{Pb}(\text{II})$ n'était jamais totale à de faibles concentrations.

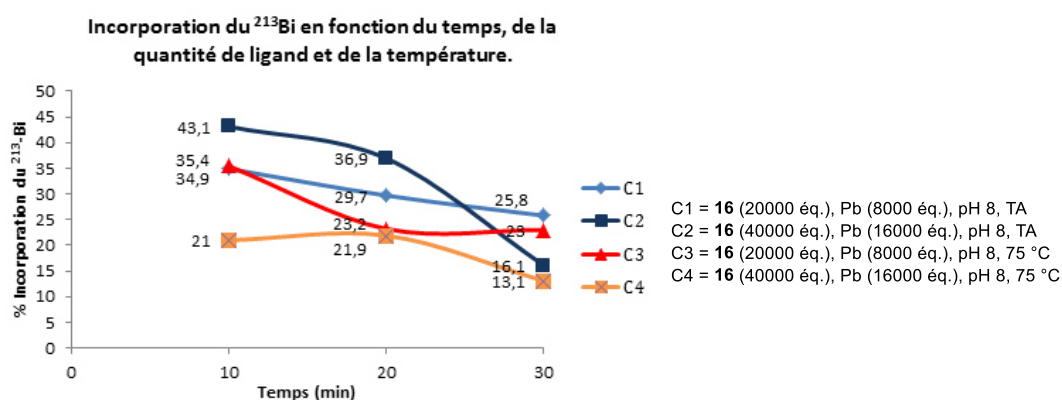


Figure 68. Etudes de radiomarquage au ^{213}Bi avec la porphyrine hydrosoluble **16**.

On peut conclure de toutes ces études que la présence d'une fonction acide carboxylique sur chaque anse de la porphyrine est essentielle à l'insertion du Bi « chaud ». En effet, parmi toutes les porphyrines testées en radiomarquage, toutes celles qui ne présentent qu'un seul acide carboxylique (**14**, **15**, et **16**) ont conduit à des résultats plus que décevants. La présence du deuxième acide dans la porphyrine **4** joue donc un rôle crucial d'assistance dans l'étape de complexation du ^{213}Bi .

5 Vectorisation d'un α -émetteur : le ^{213}Bi

5.1 Synthèse de la porphyrine BFC 38

Les résultats de radio-marquage avec les porphyrines **14**, **15** et **16**, porphyrines ne portant qu'une seule fonction acide carboxylique, n'ont pas été très encourageants (moins de 20% d'insertion du ^{213}Bi). Cela prédit que lorsque l'anticorps sera couplé à la porphyrine **20** par le biais de sa fonction acide carboxylique activée, le taux d'insertion du ^{213}Bi dans cette porphyrine immunoconjuguée sera faible. En effet, celle-ci ne présentera plus qu'une seule fonction acide carboxylique et nous avons observé précédemment que pour avoir un taux d'insertion du ^{213}Bi avoisinant les 80 %, la présence d'une fonction acide carboxylique sur chaque anse était indispensable. Pour parer à ce problème une autre porphyrine BFC, la porphyrine bis-anse **38**, a donc été synthétisée avec une fonctions réactive NCS et une fonction acide carboxylique sur chaque anse.

Sa voie de synthèse est décrite dans le Schéma 39, elle est obtenue en 4 étapes à partir de la TAPP $\alpha\beta\alpha\beta$.¹⁰⁹

La première étape est l'acylation de la **TAPP $\alpha\beta\alpha\beta$** par le chlorure de l'acide 3-(chlorométhyl)benzoïque pour conduire à la porphyrine **34** avec un rendement de 84%. Puis celle-ci est mise en réaction avec une solution anionique du 2-(4-nitrophenyl)acétate d'éthyle dans le THF anhydre en présence de sodium et d'éther-couronne pour mener à la porphyrine **35** avec un rendement de 63%. En effet, le 2-(4-nitrophenyl)acétate d'éthyle présente une nucléophilie plus faible que celle du malonate de diéthyle par la présence du groupement aromatique, il nécessite donc l'emploi d'un éther-couronne afin d'augmenter sa réactivité en piégeant l'ion Na^+ .

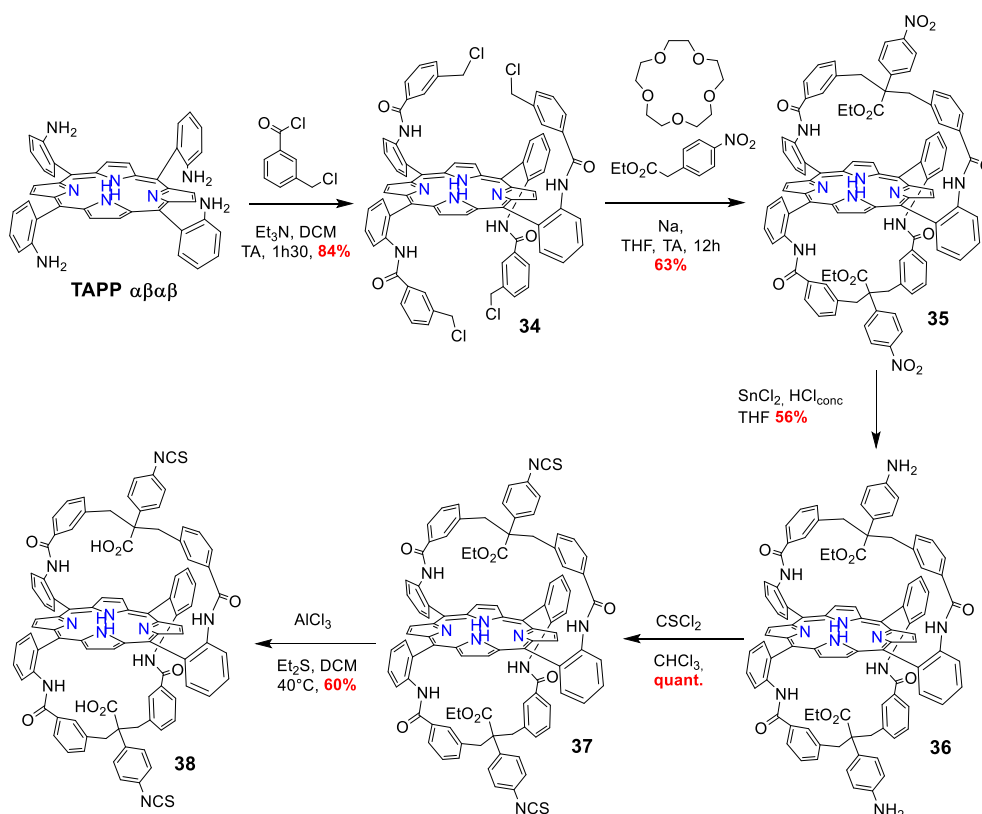


Schéma 39. Voie de synthèse de la porphyrine 38.

Pour former la porphyrine **38** à partir de la porphyrine **35**, deux voies sont possibles, d'abord réduire les fonctions nitro en fonctions amine, former les fonctions thioisocyanate NCS et ensuite réaliser l'hydrolyse des fonctions ester en acides carboxyliques. Ou d'abord déprotéger les fonctions acides carboxyliques, puis réduire les fonctions nitro en fonctions amine, et former les fonctions NCS en dernier. Mais dans ce cas-là, au moment de l'hydrolyse des fonctions ester, la présence de groupements phényle étant électro-attracteurs entraîne une décarboxylation spontanée.

C'est donc la première voie qui est empruntée, les fonctions nitro de la porphyrine **35** sont réduites par du chlorure d'étain dans le THF en présence d'acide chlorhydrique concentré pour conduire à la porphyrine **36** avec un rendement de 56%. Puis les fonctions NCS sont formées en ajoutant du thiophosgène à la porphyrine **36** en solution dans le CHCl_3 pour obtenir la porphyrine **37** de manière quantitative. Enfin la porphyrine **38** est obtenue par clivage des fonctions ester de la porphyrine **37** en solution dans un mélange 4/1 de DCM/ Et_2S en présence de trichlorure d'aluminium

¹⁰⁹ Z. Halime, S. Balieu, B. Najjari, M. Lachkar, T. Roisnel, B. Boitrel, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2010**, 14, 412–420.

à 40 °C avec un rendement de 60%. La porphyrine **38** a été caractérisée par RMN ^1H et son spectre RMN est caractéristique d'une espèce C_2 -symétrique.

Une fois synthétisée, la porphyrine BFC **38** a été soumise aux expériences de radio-marquage au ^{213}Bi dans les conditions optimales mises au point avec la porphyrine **4**. Les taux d'insertion du ^{213}Bi sont équivalents à ceux obtenus avec cette dernière atteignant les 70%. Ceci confirme que la présence de deux acides carboxyliques est bien indispensable à la complexation du ^{213}Bi par nos porphyrines.

5.2 Tests de couplage sur anticorps des porphyrines BFC 20 et 38

Des tests de couplage de la porphyrine **20** avec deux anticorps différents, IgG 9E7 (spécifique des protéines G2 surexprimées dans les cellules cancéreuses) et IgG HLL2 (spécifique des protéines CD22 surexprimées dans les lymphomes), ont été effectués. Les conditions de couplage utilisées sont classiques, l'anticorps est placé dans une solution tampon phosphate au pH de 8.6 puis 20 éq. de la porphyrine **20** solubilisée dans le minimum de DMSO (5%) sont ajoutés et il se produit instantanément un précipité dans les deux cas à cause de la très faible hydrosolubilité des porphyrines à anses. Puis après 12 h d'agitation à température ambiante, la suspension est passée sur une colonne d'exclusion stérique PD10 et une élution par fraction de 500 μL en tampon phosphate 0.1 M à pH 7.2 est ensuite réalisée. Les tubes d'intérêt (correspondant au spectre UV d'un anticorps entier) sont ensuite contrôlés par FPLC avec une colonne chromatographique G200 (colonne d'exclusion stérique). Les chromatogrammes contrôles ont été effectués à 280 nm (λ de l'anticorps) et à 435 nm (λ de la porphyrine). Avec l'anticorps HLL2, seule la formation d'agrégats a été obtenue, aucun couplage entre **20** et HLL2 n'a été observé. En ce qui concerne le couplage avec 9E7, il se forme également beaucoup d'agrégats (Figure 69a, $\text{Tr} = 10.45$ min), mais néanmoins 9% du couplage **20-9E7** a pu être obtenu (Figure 69a). En effet, le temps de rétention (Tr) d'un anticorps est de 15.4 min en général, et on peut voir qu'à 435 nm une bande est présente au Tr de 15.13 min, ceci prouve qu'il y a donc une ou plusieurs porphyrines couplée(s) à l'IgG 9E7.

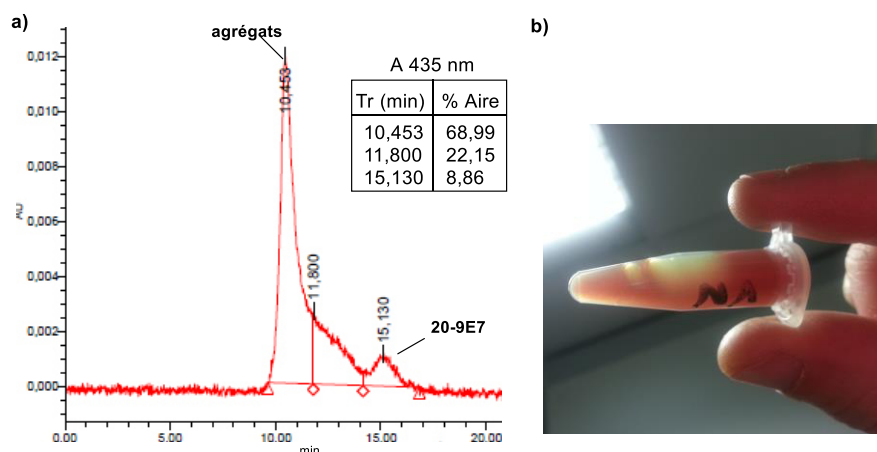


Figure 69. a) Chromatogramme FPLC réalisé à 435 nm sur un tube d'intérêt du couplage de 20 avec l'IgG 9E7. b) Image de l'aspect du milieu de couplage après l'ajout de la porphyrine 38.

Un test de couplage avec la porphyrine BFC **38** a également été réalisé avec l'epratuzumab, anticorps humanisé spécifique des glycoprotéines CD22. 40 éq. de **38** ont été ajoutés au mAb en solution dans un tampon carbonate. Là encore, dès l'ajout de la porphyrine il se forme instantanément un précipité et le mélange prend un aspect trouble (Figure 69b). Après une agitation

d'environ 20 h à température ambiante, la suspension est déposée sur une colonne d'exclusion stérique PD10 et sans surprise, la porphyrine immunoconjuguée n'a pas été observée en sortie de colonne. Mais cette fois-ci, l'anticorps non plus n'a pas été observé en sortie de colonne prouvant qu'un couplage a bien eu lieu mais il entraîne la formation d'un trop grand nombre d'agglomérats et de précipités pouvant provenir de couplage croisé (puisque **38** présente deux fonctions NCS) et ces agrégats restent dans la colonne.

Les conditions de couplage utilisées sont couramment employées pour effectuer le couplage de chélates sur anticorps, la formation d'aggrégats provient donc de la faible hydrosolubilité des porphyrines à anse(s).

6 Conclusion

La synthèse de la porphyrine **16** possédant des fonctions hexaéthylène glycol (HEG) a été effectuée et cette porphyrine est bien hydrosoluble à une concentration millimolaire et à pH 7. Les études de coordination du Pb(II) par cette porphyrine, réalisées par spectroscopie UV-visible, ont montré que la présence des groupements HEG inhibe la formation du complexe de plomb à une concentration micromolaire (8 μ M). Par contre lorsque la concentration est de l'ordre du millimolaire (5 mM), les fonctions HEG ne semblent plus interagir et la métallation par 1 éq. puis par 2.5 éq. de Pb(OAc)₂ mène aux complexes **16^{Pb}** et **16_{Pb}.PbOAc** respectivement (Figure 70). Par ailleurs, la complexation du Bi(III) par la porphyrine **16** est semblable à celle de la porphyrine **15**, porphyrine homologue possédant des groupements 3,5-diméthoxyphényle en position *méso*. En effet quelle que soit la concentration, l'ajout de Bi(NO₃)₃ à la porphyrine **16** base libre conduit au complexe mononucléaire de Bi(III) **16^{Bi}** (Figure 70). Dans la suite de ces travaux des études de métallation de la porphyrine **16** dans l'eau seront effectuées afin de savoir si le rôle d'assistance de l'acide carboxylique suspendu est toujours vrai en milieu aqueux.

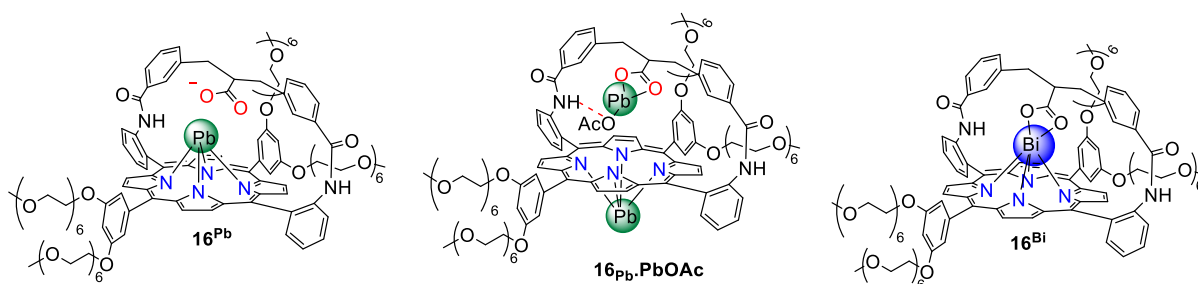


Figure 70. Structures des complexes **16^{Pb}**, **16_{Pb}.PbOAc** et **16^{Bi}**

Concernant l'application en α -radio-immunothérapie, les porphyrines **4**, **15** et **16**, potentiels chélates du ²¹³Bi et deux ligands BFC ont été synthétisés. Un ligand BFC avec une seule fonction réactive NHS, la porphyrine **20** et l'autre avec deux fonctions réactives NCS, la porphyrine **38** (Figure 71). Les études de radio-marquage au ²¹³Bi réalisées avec la porphyrine **4** ont donné des résultats sans précédent. En effet, la transposition aux isotopes chauds du processus de transmétallation Pb→Bi a permis d'améliorer le taux d'insertion du ²¹³Bi dans la porphyrine **4** passant à température ambiante de 35% à 80 % en présence de Pb(OAc)₂. Le taux maximal de 80% étant semblable à celui obtenu avec le CHX-DTPA, « gold standard » pour la complexation du ²¹³Bi, des études de compétition ont été menées entre ce dernier et la porphyrine **4**. Ces études ont prouvé que le CHX-DTPA est un bien meilleur chélate du ²¹³Bi puisqu'il faut réduire d'un facteur 1000 la quantité du CHX-DTPA par rapport à la porphyrine **4** pour que cette dernière retrouve un taux d'insertion normal sans

Pb(II) dans le milieu. Néanmoins en présence de plomb, l'insertion de ^{213}Bi dans le CHX-DTPA est inhibée tandis qu'elle est accélérée et augmentée pour la porphyrine **4**.

Le radio-marquage des porphyrines **14** (analogue de la porphyrine **20** immunoconjuguée), **15**, **16** et **38** a également été effectué dans les conditions optimales établies avec la porphyrine **4**, c'est-à-dire en présence de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$. Les porphyrines **14**, **15** et **16** ne portent qu'une seule fonction acide carboxylique contrairement aux porphyrines **4** et **38** et les résultats des études de radio-marquage avec les porphyrines **14**, **15** et **20** ont été sans appel, la complexation n'a jamais excédé les 20% même à 75 °C avec les porphyrines **14** et **15**. Même la porphyrine **16**, pourtant hydrosoluble, n'a pas donné de bons résultats, il a fallu mettre un large excès de ligand par rapport au ^{213}Bi (40000 éq.), pour obtenir à peine 43% de complexation. Par contre, le taux d'insertion du ^{213}Bi dans la porphyrine BFC **38** est similaire à celui obtenu avec **4**, en effet 70% de complexation ont été observé en présence de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$. En conclusion, la présence d'une deuxième anse avec un acide carboxylique suspendu est nécessaire à la complexation du ^{213}Bi .

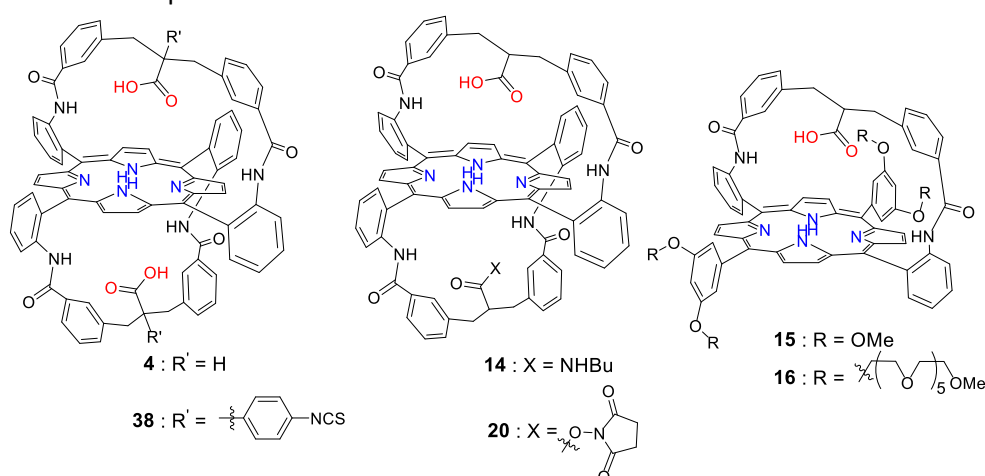


Figure 71. Chélates synthétisés pour la complexation du ^{213}Bi (**4**, **14**, **15** et **16**) et ligands BFC synthétisés (**20** et **38**)

Pour finir, des tests de greffage sur anticorps ont été entrepris avec les porphyrines BFC **20** et **38**. Seuls 9% de couplage ont été observés avec le ligand BFC **20**, ce faible rendement est attribué à la formation d'agrégats. Dans le cas de la porphyrine **38**, une importante précipitation a été observée dans le milieu de couplage ce qui a conduit à la formation d'un dépôt dans la colonne d'exclusion stérique et aucun produit de couplage n'a été observé en sortie de colonne. La présence d'une fonction de greffage supplémentaire augmente donc la formation d'agrégats. Nous avons finalement conclu que la non-formation de l'immunoconjugué de ces deux porphyrines est due à la faible solubilité des porphyrines à anses dans les solutions aqueuses.

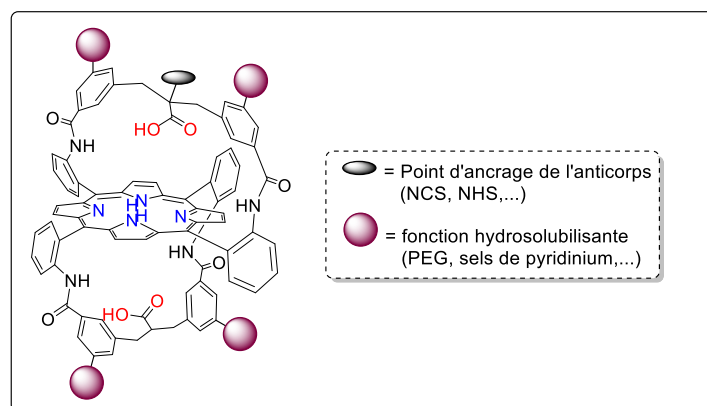


Figure 72. Design de la porphyrine BFC idéale pour une application en α -radio-immunothérapie.

En conclusion, si on veut envisager une application en α -radio-immunothérapie, il faudra synthétiser une porphyrine à anse qui idéalement comportera deux anses portant chacune un acide carboxylique suspendu, cette porphyrine ne devra contenir qu'un seul point de greffage pour l'anticorps et surtout il est impératif qu'elle soit hydrosoluble (Figure 72). Une fois toutes ces conditions remplies, il faudra encore que cette porphyrine garde un bon taux d'insertion du ^{213}Bi .

Chapitre 3 : Métalloporphyrines de thallium : vers un commutateur moléculaire contrôlé par oxydoréduction

CHAPITRE 3 : MÉTALLOPORPHYRINES DE THALLIUM : VERS UN COMMUTATEUR MOLÉCULAIRE CONTROLÉ PAR OXYDORÉDUCTION

1 Introduction et objectifs

Les commutateurs moléculaires sont des systèmes moléculaires qui présentent une interconversion réversible entre deux états stables aux propriétés distinctes, cette interconversion intervient sous l'effet d'un stimulus externe pouvant être électrochimique, acido-basique, photochimique,... Le seul exemple connu à ce jour de commutateur moléculaire impliquant une double translocation d'ions métalliques sous contrôle d'oxydoréduction est celui de Reinaud *et al.* évoqué dans le Chapitre 1, il s'agit de migrations couplées de centres métalliques de zinc et de cuivre au sein d'un calix[6]arène ditopique (Figure 73a).⁹⁸ Un des sites de coordination est « mou », composé de trois triazoles, tandis que l'autre site est plus « dur » car constitué de trois imidazoles. Le Cu(I), étant un métal « mou », se coordine aux atomes d'azote des triazoles contrairement au Cu(II) qui se coordine aux imidazoles du second compartiment. Ainsi en passant du Cu(I) au Cu(II) par voie électrochimique, on observe une translocation du centre métallique de cuivre du compartiment « mou » vers le compartiment « dur » couplée à la translocation du Zn(II) du compartiment « dur » vers le compartiment « mou » et *vice versa*.

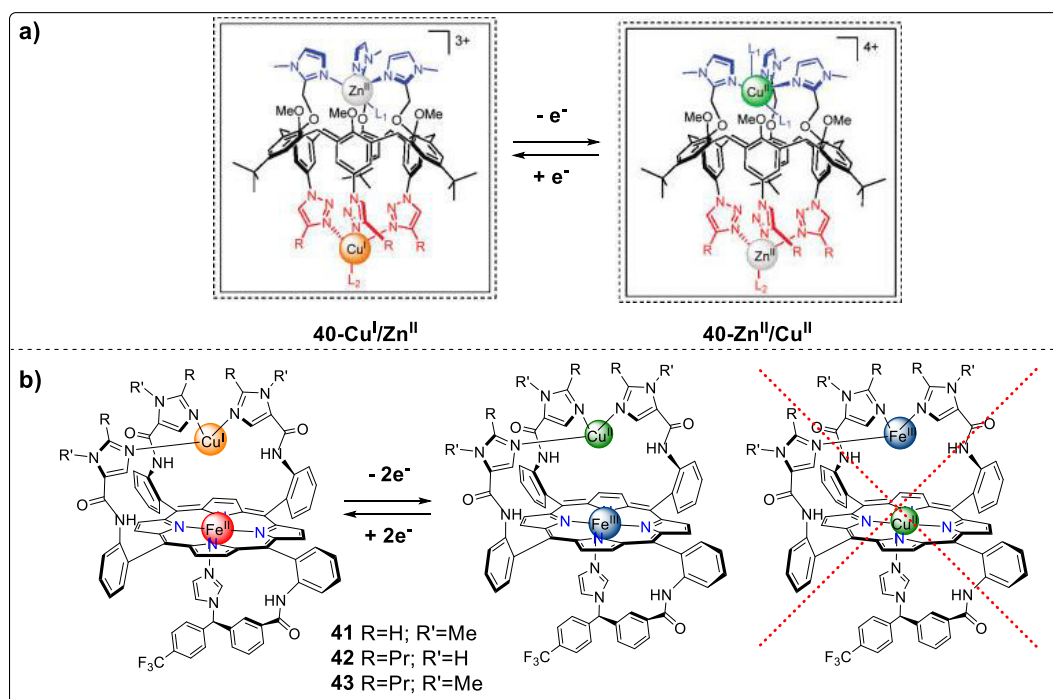


Figure 73. a) Unique exemple de double translocation d'ions métalliques sous contrôle d'oxydoréduction. b) Modèle biomimétique du site actif Fe/Cu de la cytochrome c oxydase : les porphyrines tétra-piquet imidazole.

Concernant les métalloporphyrines, il n'existe pas d'exemple décrit de translocation d'ion(s) métallique(s) sous contrôle d'oxydoréduction. Pourtant, il existe des porphyrines fonctionnalisées comportant deux sites de coordination bien distincts. Prenons le modèle biomimétique de la cytochrome c oxydase réalisé par Collman *et al.*, il s'agit de porphyrines fonctionnalisées en positions

méso par des piquets imidazole d'orientation $\alpha^3\beta$ (Figure 73b).¹¹⁰ Ces porphyrines sont ditopiques, le premier site de coordination est le cycle porphyrinique coordonnant le Fe(II) avec en position apicale le piquet imidazole d'orientation β . Le second site de coordination se situe au-dessus du plan de la porphyrine et coordine le Cu(I), il est composé des trois piquets imidazole localisés du même côté par rapport au plan de la porphyrine. Lorsque ce complexe est oxydé, il se forme successivement du Cu(II) et du Fe(III), mais aucune décomplexation du centre métallique de fer de la porphyrine ne se produit, il n'y a donc pas de translocation possible des ions métalliques dans ce modèle.

Nous avons vu dans le Chapitre 1 que dans les complexes métalliques de bismuth, de cadmium et de plomb formés avec les porphyrines à anse(s) avec acide(s) carboxylique(s) suspendu(s) développées au laboratoire, les ions métalliques sont capables de rompre leurs liaisons de coordination établies avec les atomes d'azote de la porphyrine pour migrer et se lier aux atomes d'oxygène d'ions acétate et à ceux du carboxylate de l'anse (Schéma 14). De plus, nous avons mis en évidence au sein de complexes homo-bimétalliques obtenus avec la porphyrine **4** une double translocation des ions métalliques ressemblant au mouvement d'un balancier de Newton (Schéma 40a). Dans ces complexes le mouvement est inhérent, leurs deux états dégénérés sont en équilibre intramoléculaire, mais pour obtenir un commutateur moléculaire il faut que ce mouvement soit induit, autrement dit contrôlé par un stimulus externe. Pour cela, les complexes formés doivent être bistables, et dans notre cas il est indispensable de désymétriser le système en obtenant des complexes hétéro-bimétalliques dans lesquels l'un des deux métaux existerait sous deux formes oxydées stables capables de métalliser une porphyrine (Cf. objectif n° 3). Par conséquent, nous avons choisi de travailler avec le Tl(I) et le Tl(III), tous deux connus pour conduire à des métalloporphyrines. Tout d'abord il faut obtenir 2 complexes hétéro-bimétalliques de thallium avec une sélectivité de coordination, d'un côté le Tl(III) devra être en coordination OOP tandis que l'autre métal M sera HAT et de l'autre côté le Tl(I) devra être en coordination HAT alors que le métal M sera OOP. Le passage d'un complexe hétéro-bimétallique à l'autre par oxydo-réduction permettrait l'obtention d'un commutateur moléculaire par l'intermédiaire d'une double translocation des ions métalliques (Schéma 40b).

Avant même d'envisager un commutateur moléculaire contrôlé par oxydo-réduction avec des porphyrines hétéro-bimétalliques de thallium, plusieurs objectifs doivent être atteints :

- Dans un premier temps la coordination du Tl(III) et du Tl(I) par la porphyrine bis-anse bis-acide **4** devra être étudiée.
- Il faudra ensuite obtenir des complexes hétéro-bimétalliques de Tl(III) d'une part et de Tl(I) d'autre part, mais surtout il faudra trouver un métal compatible à la fois avec le Tl(III) et le Tl(I).
- Lorsque toutes ces conditions seront remplies, il faudra encore trouver un moyen pour passer du complexe hétéro-bimétallique de Tl(III) à celui de Tl(I) (Schéma 40b, **stimulus n°1 : Tl(III)/M → M/Tl(I)**) mais aussi pour le chemin retour (Schéma 40b, **stimulus n°2 : M/Tl(I) → Tl(III)/M**).

¹¹⁰ J. P. Collman, C. J. Sunderland, R. Boulatov, *Inorg. Chem.*, **2002**, 41, 2282–2291.

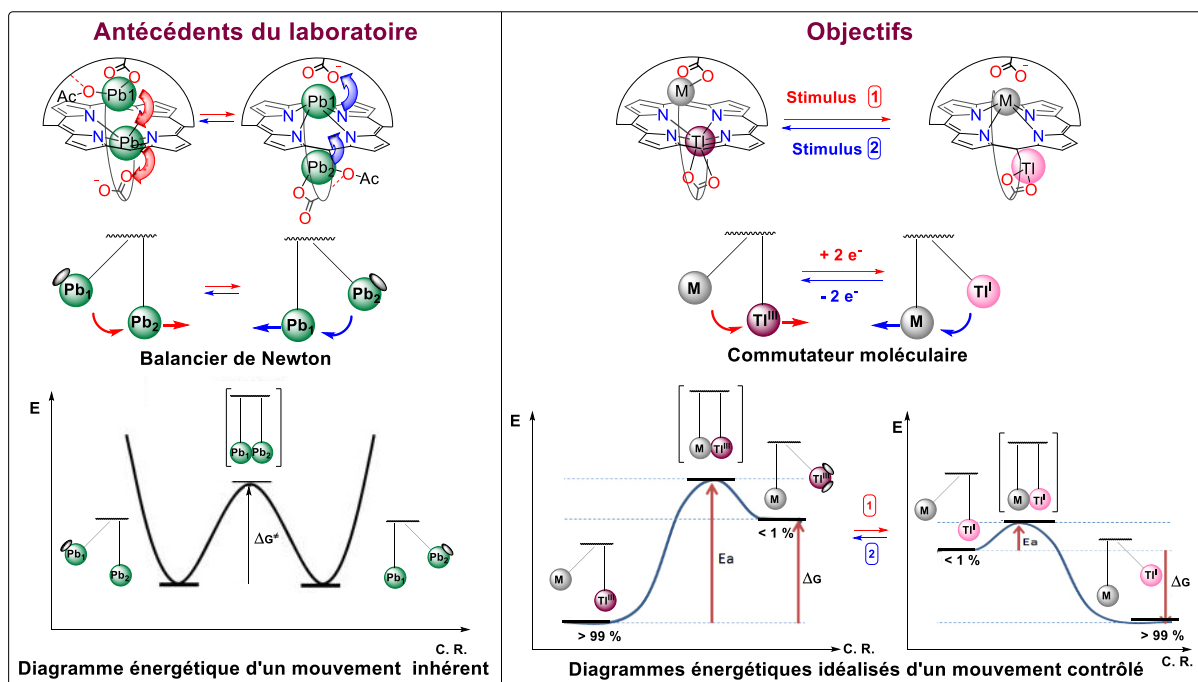


Schéma 40. a) Antécédents du laboratoire : le mouvement des ions métalliques semblable à un balancier de Newton. b) Objectifs : « commutateur » moléculaire visé.

2 Etudes de complexation du Tl(I) et du Tl(III) par la porphyrine 4¹¹¹

2.1 Complexation du Tl(III) par la porphyrine 4

2.1.1 Etudes de métallation de la porphyrine 4 par le Tl(III) suivies par spectroscopie UV-visible

La métallation de la porphyrine **4** par le Tl(OAc)₃ a été suivie par spectroscopie UV-visible dans un mélange 9:1 de CHCl₃/CH₃OH en présence de 10 éq. de DIPEA (Figure 74). On peut voir au fur et à mesure des ajouts de Tl(OAc)₃ à la solution de porphyrine **4** que sa bande de Soret à 421 nm diminue et qu'une nouvelle bande croît à 438 nm, témoignant de la formation d'un complexe de Tl(III). D'ailleurs, cette longueur d'onde est en accord avec celles des complexes porphyriniques de Tl(III) décrits dans la littérature.¹¹² Au bout de 30 éq. de Tl(OAc)₃ le déplacement vers la formation de cette nouvelle espèce est total mais aucune nouvelle bande n'est observée ce qui suggère que la métallation s'arrête au complexe mononucléaire de thallium.

¹¹¹ V. Ndoiyom, L. Fusaro, V. Dorcet, B. Boitrel, S. Le Gac, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, 3806–3811.

¹¹² M. Taniguchi, J.S. Lindsey, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 5549–5565 (4 porphyrines de Tl(III) ont été étudiées et la longueur d'onde de leur bande de Soret varie entre 434 et 437 nm).

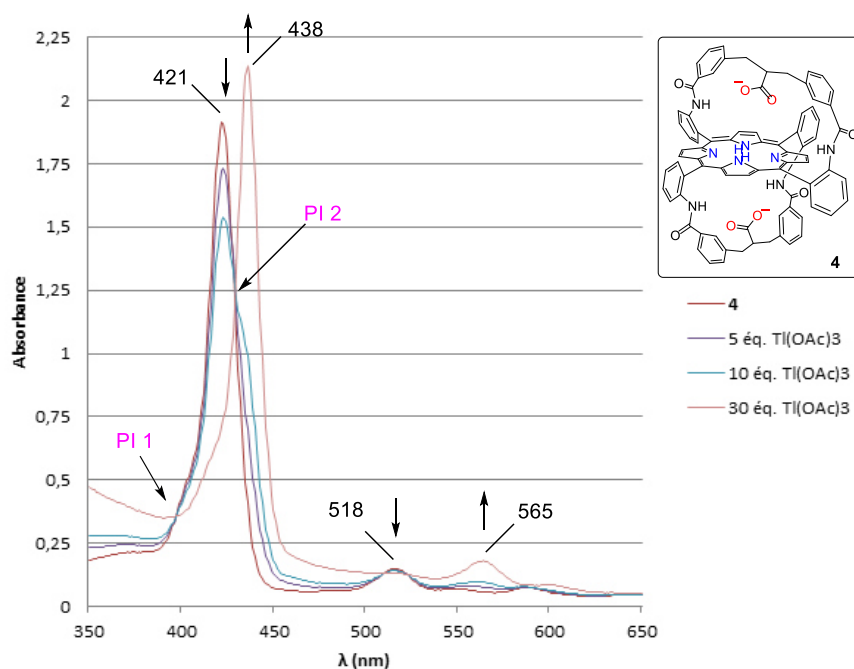


Figure 74. Titration de la porphyrine **4** avec du $\text{Tl}(\text{OAc})_3$ suivi par spectroscopie UV-visible. ($[\text{4}] = 8 \mu\text{M}$, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1. 10 éq. de DIPEA). Points isobestiques (PI) = 390 et 430 nm.

2.1.1.2 Etudes de métallation de la porphyrine **4** par le $\text{Tl}(\text{OAc})_3$ suivies par spectroscopies RMN

Des études de métallation de la porphyrine **4** par le $\text{Tl}(\text{OAc})_3$ ont également été conduites par RMN ^1H dans un mélange 9:1 de $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, l'ajout d'un léger excès (1.75 éq.) de $\text{Tl}(\text{OAc})_3$ mène à la formation quantitative et instantanée du complexe de thallium **4**_{Tl(III)} (Figure 75).¹¹³ Comme nous l'avons vu dans le Chapitre 2, la porphyrine **4** présente une symétrie C_2 et d'ailleurs son spectre RMN ^1H en présente la signature. En effet, si on s'intéresse aux déplacements chimiques des protons aromatiques et plus particulièrement aux protons $\text{H}_{a/a'}$ et $\text{H}_{b/b'}$ aux alentours de 5 ppm, on peut voir que ces 4 protons ne donnent que deux singulets intégrant chacun pour 2H. Par contre, le spectre du complexe **4**_{Tl(III)} présente la signature d'une espèce dissymétrique puisque les protons $\text{H}_{a/a'}$ et $\text{H}_{b/b'}$ présentent 4 singulets intégrant chacun pour 1H témoignant d'une non-équivalence de ces 4 protons et donc des deux anses. Le Tl(III) ne se situe donc que d'un seul côté de la porphyrine laissant l'autre face vacante.

¹¹³ Il est important de noter que l'ajout d'un large excès de $\text{Tl}(\text{OAc})_3$ au complexe **4**_{Tl(III)} ne conduit pas à la formation d'un complexe dinucléaire de thallium.

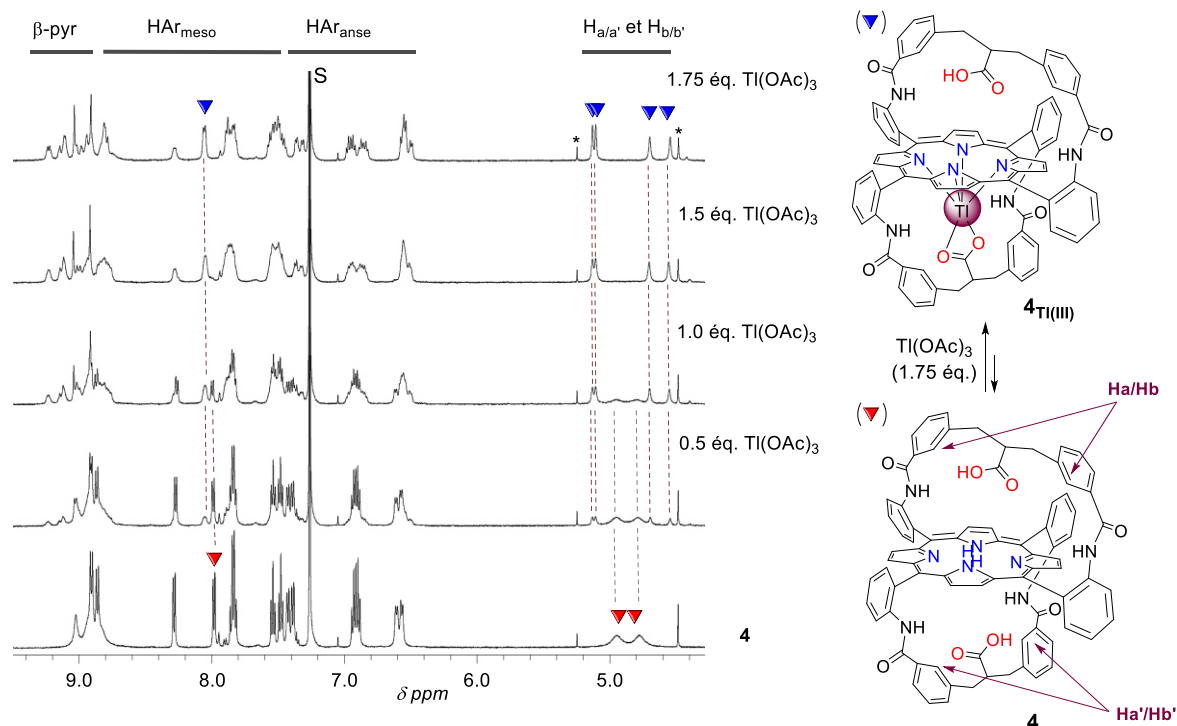


Figure 75. Titration de la porphyrine **4** avec du $\text{Tl}(\text{OAc})_3$ suivi par spectroscopie RMN ^1H , zoom sur la zone des protons aromatiques ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 9:1. 298 K, 500 MHz). S = solvant et * = impuretés.

Il est intéressant de noter que les protons β -pyrroliques couplent avec le $\text{Tl}(\text{III})$, ceci prouve que ce dernier est bien lié à la porphyrine, la constante de couplage étant une 4J de l'ordre de 65 Hz. Ceci a été prouvé par des expériences RMN de découplage ^1H - ^{205}Tl effectuées en collaboration avec le Dr. Luca Fusaro (Université Libre de Bruxelles, Belgique), elles sont présentées dans la Figure 76. On peut observer dans la Figure 76a (spectres 1 et 3) que les signaux RMN des protons β -pyrroliques sont dédoublés, qu'on soit en présence ou en absence de base, les courbes 2 et 4 correspondant aux spectres RMN ^1H - ^{205}Tl -découplés du complexe $4_{\text{Tl}(\text{III})}$. Prenons le spectre le plus simple, celui en présence de base (spectre 3), les protons β -pyrroliques donnent 4 raies représentant deux doublets, en effet dans ces conditions, le profil RMN de $4_{\text{Tl}(\text{III})}$ est caractéristique d'une espèce C_2 -symétrique. Ceci témoigne d'un échange rapide à l'échelle de temps de la RMN entre deux formes de ce complexe, nous discuterons plus amplement de ce point dans la partie 2.2 de ce chapitre. Ces deux doublets donnent deux singulets lorsque le couplage $^4J_{\text{Tl-H}}$ est supprimé (spectre 4).¹¹⁴ Un couplage entre les protons β -pyrroliques de la porphyrine et le $\text{Tl}(\text{III})$ est couramment retrouvé dans les métalloporphyrines de thallium(III), la valeur de la constante de ce couplage variant entre 62 et 65 Hz selon les complexes.¹¹⁵

¹¹⁴ Normalement, le complexe $4_{\text{Tl}(\text{III})}$ étant dissymétrique, les signaux des protons β -pyrroliques devraient être 2 singulets et deux doublets. Les autres signaux doivent donc être enfouis dans la ligne de base.

¹¹⁵ a) $^4J_{\text{Tl-H}} = 62$ Hz pour le complexe $\text{Tl}(\text{tPyp})\text{OAc}$ décrit par Tang *et al.*⁶¹ b) $^4J_{\text{Tl-H}} = 64$ Hz pour le complexe $\text{Tl}(\text{tPyp})\text{Cl}$ décrit par Tang *et al.* dans *Polyhedron*, **1996**, 15, 37-41. c) Les $^4J_{\text{Tl-H}}$ des complexes $\text{Tl}(\text{tmpp})\text{OAc}$, $\text{Tl}(\text{tmpp})\text{CN}$ et $\text{Tl}(\text{tmpp})\text{Cl}$ sont de 63, 62 et 65 Hz respectivement, décrit par Sheu *et al.* dans *Polyhedron*, **1997**, 16, 681-688.

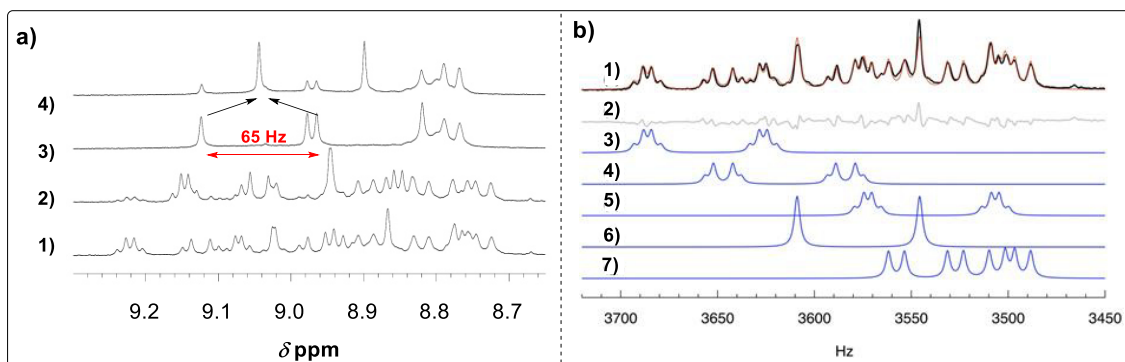


Figure 76. a) Spectres RMN ^1H couplé et ^{205}Tl -découplé du complexe $4_{\text{Tl(III)}}$, sans (1/2) et avec (3/4) 10 éq. of DIPEA ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 9:1, 298 K, 400 MHz). b) Analyses de déconvolution de la région entre 8.5-9.5 ppm du spectre RMN ^1H du complexe $4_{\text{Tl(III)}}$ en l'absence de DIPEA (Figure 76a.1) (1) Spectres expérimental (courbe noire) vs. simulé (courbe rouge); (2) différence entre le spectre expérimental et les spectres simulés; (3) à (6) signaux simulés des protons β -pyrroliques; (7) signaux simulés correspondant aux 4 protons des groupements aromatiques en position *méso*.

Le caractère dissymétrique du complexe $4_{\text{Tl(III)}}$ est confirmé par sa structure radiocristallographique présentée dans la Figure 77. On peut voir que le Tl(III) est d'un seul côté de la porphyrine ressortant du plan moyen du cercle porphyrinique avec une distance Tl(III)-24PM de 0.914 Å, son mode de coordination est donc OOP. Le Tl(III) est hexacoordiné, lié aux 4 atomes d'azote de la porphyrine et aux deux atomes d'oxygène du carboxylate de l'anse, celui-ci jouant le rôle d'un contre-ion intramoléculaire. L'anse du côté opposé est inoccupée, et son acide carboxylique est orienté vers l'extérieur de la porphyrine.

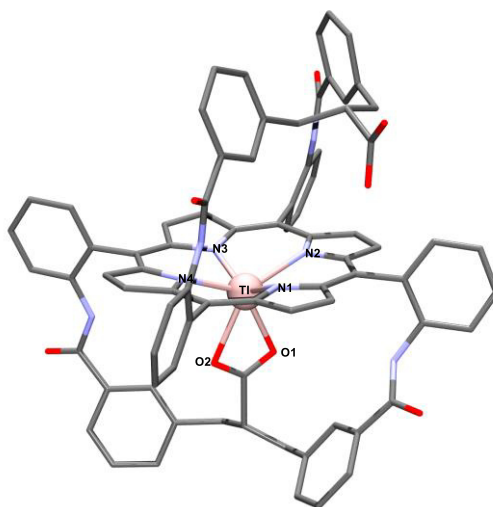


Figure 77. Structure RX du complexe $4_{\text{Tl(III)}}$. Les atomes d'hydrogène et les molécules de solvant ont été retirés pour plus de clarté. Distances en Å : Tl-N1 2.226, Tl-N2 2.262, Tl-N3 2.190, Tl-N4 2.215, Tl-O1 2.328, Tl-O2 2.368, Tl-24PM 0.914.

2.2 Le complexe $4_{\text{Tl(III)}}$: complexe dynamique en solution

Nous l'avons vu précédemment, le complexe $4_{\text{Tl(III)}}$ est dissymétrique ceci est confirmé par sa structure RX et par son spectre RMN ^1H dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1) réalisé à température ambiante sans base. Dans le but de savoir si ce complexe présente une dynamique en solution, des expériences RMN ^1H ont été réalisées à hautes températures allant de 298 à 360 K, mais cette fois, dans le $\text{DMSO}-d_6$ puisque sa température d'ébullition est plus élevée que celle du CHCl_3 . Les résultats de ces expériences sont présentés dans la Figure 78, dans le $\text{DMSO}-d_6$ à température ambiante, le spectre RMN ^1H de $4_{\text{Tl(III)}}$ correspond également à une espèce dissymétrique, en effet, on compte 4 signaux pour les protons $\text{H}_{a/a'}$ et $\text{H}_{b/b'}$. Mais lorsque l'on chauffe on observe que ces signaux coalescent vers

315 K pour ensuite donner 2 singulets bien définis à partir de 345 K, on peut également voir que tout le spectre prend l'allure d'une espèce symétrique au fur et à mesure que la température augmente. Ceci témoigne du processus d'échange du Ti(III) d'une face à l'autre de la porphyrine.

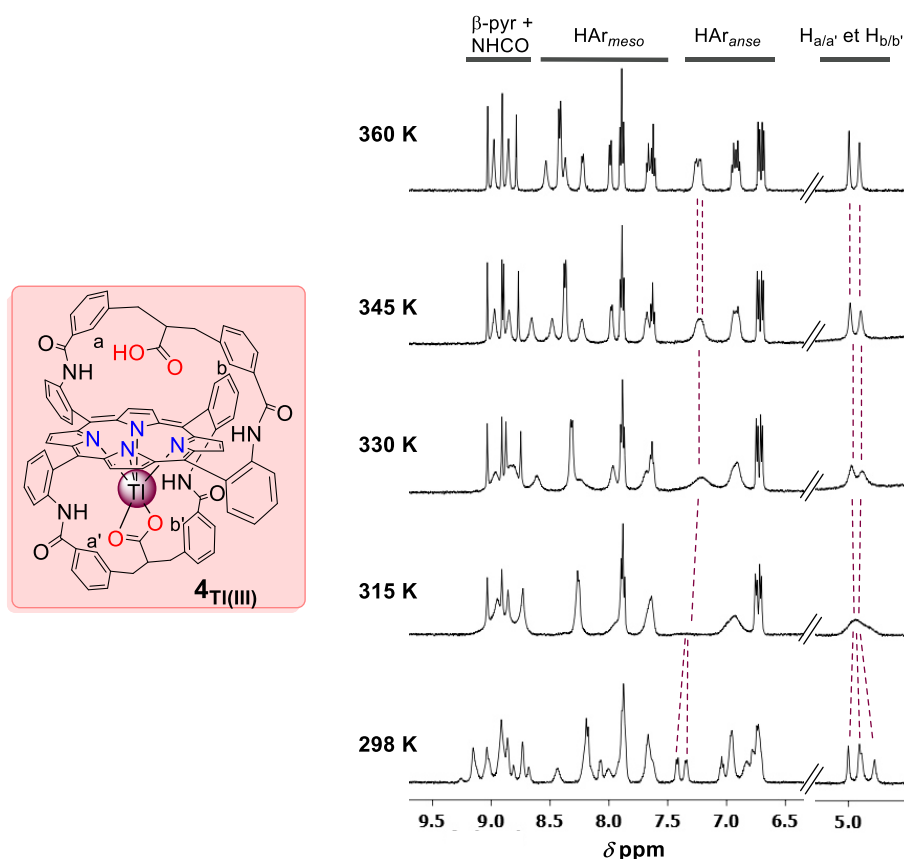


Figure 78. Spectres RMN ^1H du complexe $4_{\text{Ti(III)}}$ à hautes températures ($\text{DMSO-}d_6$, 298-360 K, 500 MHz).

De plus, lorsque l'on ajoute une base dans le milieu à température ambiante ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 9:1. 10 éq. DIPEA), le spectre de $4_{\text{Ti(III)}}$ présente l'allure d'une espèce symétrique, les signaux des protons $\text{H}_{a/a'}$ et $\text{H}_{b/b'}$ n'étant qu'un signal large à la limite de la coalescence et non pas 4 singulets bien définis comme c'est le cas en absence de base (Figure 79). En réalisant des expériences RMN ^1H à basses températures, on peut voir le spectre de $4_{\text{Ti(III)}}$ reprendre l'allure d'une espèce dissymétrique dès 263 K et à 233 K les signaux des protons $\text{H}_{a/a'}$ et $\text{H}_{b/b'}$ sont 4 singulets bien distincts. L'ajout d'une base dans le milieu accélère donc l'échange du Ti(III) entre les deux faces de la porphyrine à l'échelle de temps de la RMN, la base déprotonant l'acide carboxylique libre de l'anse opposée au Ti(III) ce qui en facilite la coordination.

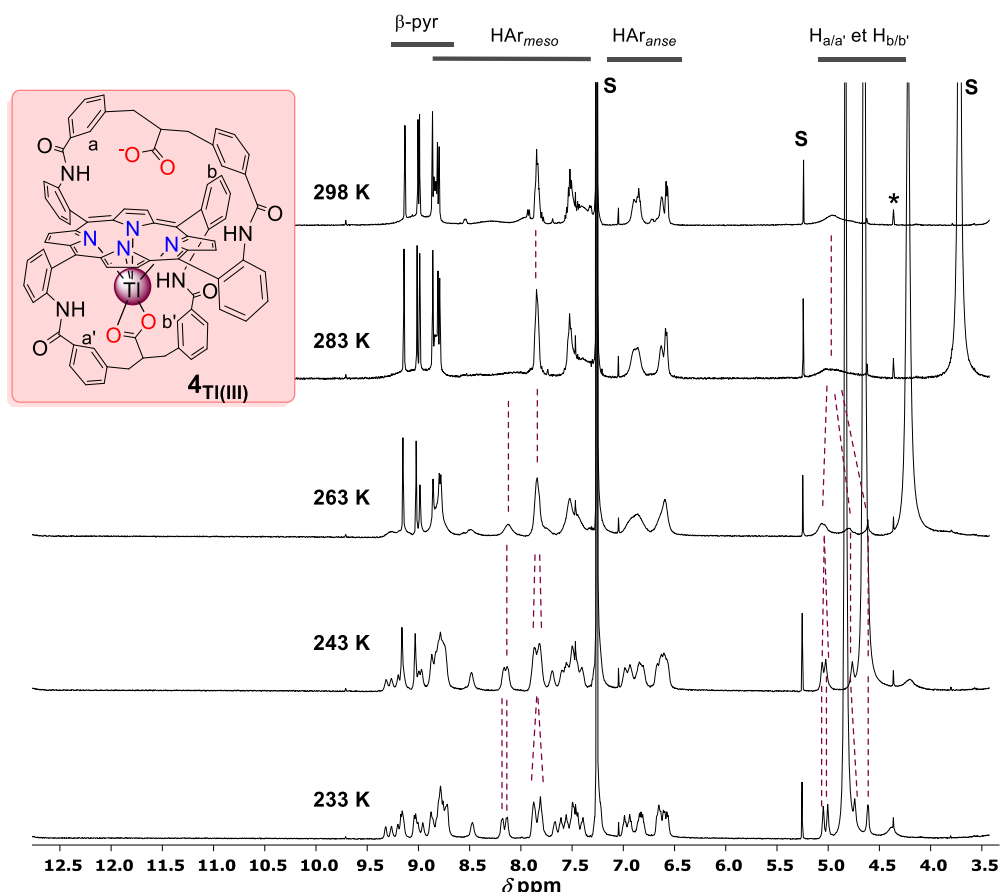


Figure 79. Expériences RMN ^1H du complexe $4_{\text{Tl(III)}}$ à basses températures ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 9:1. 10 éq. DIPEA, 233-298 K, 500 MHz). S = solvants et * = impuretés.

Ces expériences de RMN à température variable ont permis de mettre en évidence un échange du Tl(III) entre les deux faces de la porphyrine et ceci a été confirmé par une expérience de spectroscopie RMN 2D ROESY (Rotating frame Overhauser Effect Spectroscopy) ainsi que des expériences de coalescence en RMN à hautes températures. Cette expérience permet de mettre en évidence les protons voisins dans l'espace ainsi que les échanges chimiques et conformationnels. Le spectre RMN 2D ROESY du complexe $4_{\text{Tl(III)}}$ enregistré dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1) en absence de base et à température ambiante est présenté dans la Figure 80a. On peut clairement voir des corrélations d'échange entre les protons H_a et $\text{H}_{a'}$ ainsi qu'entre les protons H_b et $\text{H}_{b'}$. Cette expérience confirme bien l'échange du Tl(III) entre les deux côtés de la porphyrine mais cela ne suffit pas à démontrer que cet échange est intramoléculaire, pour cela des expériences de RMN ^1H à hautes températures ont été conduites avec la porphyrine **4** et le complexe $4_{\text{Tl(III)}}$ en rapport 1:1 dans le $\text{DMSO}-d_6$ en présence de 10 équivalents de DIPEA pour faciliter l'échange. Si l'échange n'est pas intramoléculaire mais plutôt intermoléculaire, le Tl(III) se décomplexerait donc de la porphyrine, qui redeviendrait base libre, pour ensuite se re-coordonner sur l'autre face de la porphyrine, les complexes $4_{\text{Tl(III)}}$ et $4'^{\text{Tl(III)}}$ seraient donc en équilibre intermoléculaire avec la porphyrine base libre **4** (Schéma 41). Dans le cas d'un échange intermoléculaire, à une température supérieure à la température de coalescence, les signaux RMN des protons de la porphyrine base libre **4** et ceux du complexe $4_{\text{Tl(III)}}$ apparaîtraient moyennés ne donnant que deux singulets pour les protons $\text{H}_{a/a'}$ et $\text{H}_{b/b'}$.

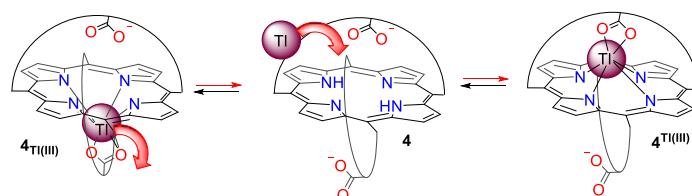


Schéma 41. Équilibres obtenus dans le cas d'un échange intermoléculaire du Ti(III) au sein du complexe mononucléaire.

Mais ce n'est pas ce que montrent les résultats de l'expérience, la Figure 80b représente la zone des protons $H_{a/a'}$ et $H_{b/b'}$ des spectres RMN réalisés à hautes températures du mélange 1:1 de la porphyrine **4** et du complexe **4**_{Ti(III)} dans le DMSO- d_6 en présence de 10 éq. de DIPEA. Tout d'abord, il faut préciser que dans ces conditions le spectre RMN 1H de **4**_{Ti(III)} a une signature C_2 -symétrique à température ambiante, tout comme la porphyrine **4** base libre rendant possible cette expérience de coalescence. En se plaçant à hautes températures en allant même jusqu'à 360 K, on observe aucune coalescence entre les signaux de la porphyrine **4** et ceux du complexe **4**_{Ti(III)}. Ceci prouve que l'échange du Ti(III) entre les deux faces de la porphyrine est intra-ligand.

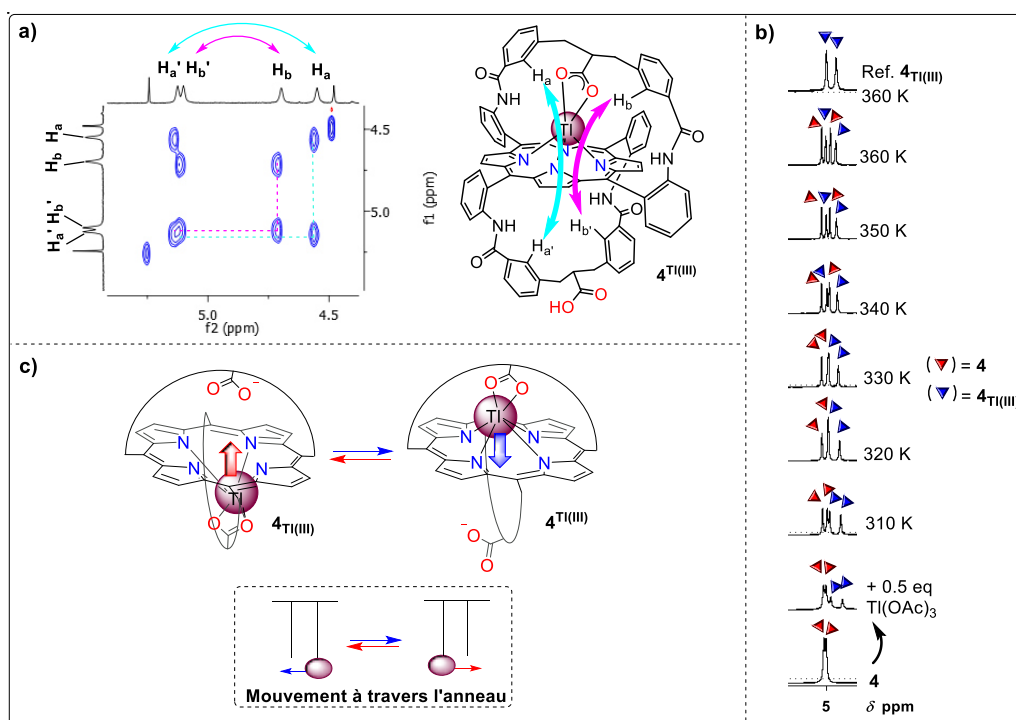


Figure 80. a) Expérience RMN 2D ROESY ($CDCl_3/CD_3OD$ 9:1, 298 K, 500 MHz) : Corrélations d'échange entre les protons $H_{a/a'}$ et $H_{b/b'}$. b) Expériences RMN 1H d'un mélange 1:1 de **4** et de **4**_{Ti(III)} à hautes températures (DMSO- d_6 , 10 éq. DIPEA, 298-360 K, 500 MHz) : zone de lecture des protons $H_{a/a'}$ et $H_{b/b'}$. c) Mouvement de translocation du Ti(III) « à travers l'anneau ».

Toutes ces études approfondies de spectroscopies RMN nous permettent de conclure que le complexe **4**_{Ti(III)} présente une dynamique intra-ligand en solution. En effet, celui-ci est présent sous deux états dégénérés en équilibre intramoléculaire, il se produit un échange du Ti(III) entre les deux faces de la porphyrine grâce à son passage à travers le cycle porphyrinique, il s'agit ici d'un mouvement « à travers l'anneau » (Figure 80c). Ce mouvement est similaire à celui obtenu avec les complexes mononucléaires **4**_{Cd} et **4**_{Hg} déjà décrits.^{95,116}

¹¹⁶ N. Motreff, S. Le Gac, M. Luhmer, E. Furet, J.-F. Halet, T. Roisnel, B. Boitrel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 1560–1564.

2.3 Formation du premier complexe porphyrinique dinucléaire de thallium à valence mixte : $4_{\text{Tl(III)}}\cdot\text{Tl(I)}$

Nous avons été en mesure de former le complexe bimétallique de thallium $4_{\text{Tl(III)}}\cdot\text{Tl(I)}$ en ajoutant du TIOAc au complexe $4_{\text{Tl(III)}}$ en solution dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1) à température ambiante (Figure 81). $4_{\text{Tl(III)}}\cdot\text{Tl(I)}$ est le premier exemple de complexe porphyrinique de thallium à valence mixte décrit dans la littérature. L'ajout successif de TIOAc induit une modification du spectre RMN ^1H de la solution, ceci témoigne de la formation d'une nouvelle espèce que l'on attribue au complexe $4_{\text{Tl(III)}}\cdot\text{Tl(I)}$ grâce à sa structure RX représentée dans la Figure 82. Le Tl(I) est en échange rapide entre $4_{\text{Tl(III)}}\cdot\text{Tl(I)}$ et le milieu avec une constante d'association K_a d'environ 75 M^{-1} .¹¹⁷ Celle-ci est faible, c'est pourquoi l'équilibre n'est pas totalement déplacé vers $4_{\text{Tl(III)}}\cdot\text{Tl(I)}$ même avec 9 équivalents de TIOAc.

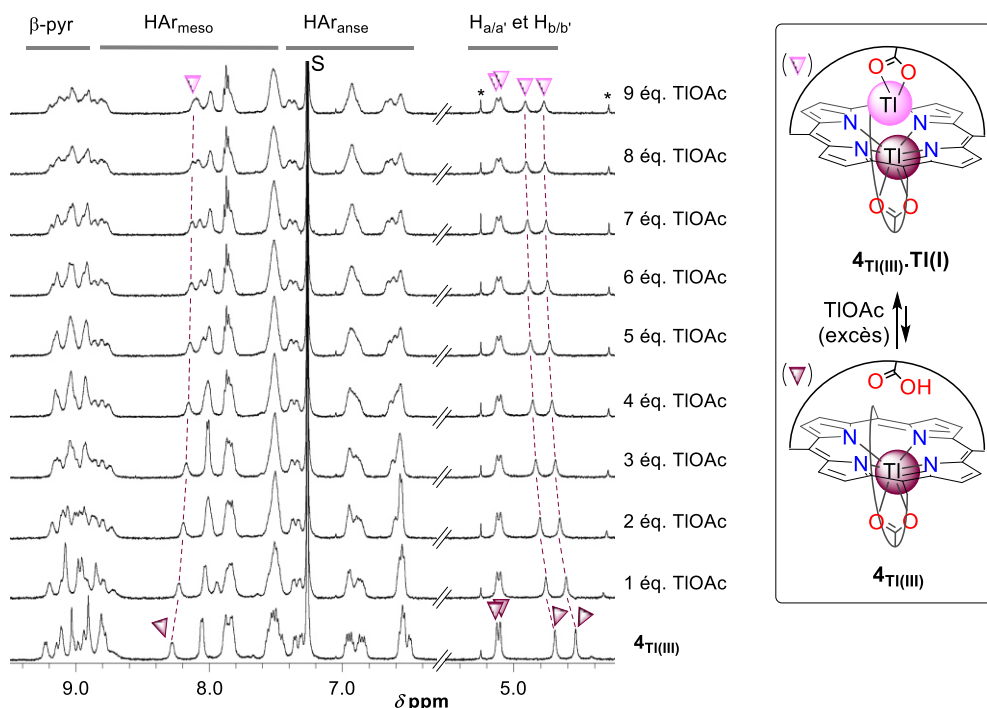


Figure 81. Titrage de $4_{\text{Tl(III)}}$ avec du TIOAc ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 9:1. 298 K, 500 MHz). S = solvant, * = impuretés.

Le spectre RMN ^1H du complexe $4_{\text{Tl(III)}}\cdot\text{Tl(I)}$ est caractéristique d'une espèce dissymétrique en absence de base, on peut voir que les protons $\text{H}_{a/a'}$ et $\text{H}_{b/b'}$ correspondent à 4 singulets différents témoignant d'une dissymétrie du complexe. Et on peut voir dans la structure RX de ce complexe, le Tl(III) est en coordination OOP et ressort de 0.825 \AA du plan moyen de la porphyrine, il est hexacoordiné aux quatre atomes d'azote de la porphyrine ainsi qu'aux deux atomes d'oxygène du carboxylate de l'anse (Figure 82). Quant au Tl(I), celui-ci est suspendu au-dessus de la porphyrine sans interaction avec celle-ci, il est lié aux deux atomes d'oxygène du carboxylate de l'anse et à l'atome d'oxygène d'une molécule de méthanol lui-même lié à l'anse par une liaison hydrogène avec une fonction amide. Cette seconde sphère de coordination stabilise la complexation du Tl(I) faisant de lui le premier exemple d'un ion métallique monovalent en coordination HAT dans un complexe

¹¹⁷ La constante d'association K_a correspond à l'équilibre suivant : $1_{\text{Tl(III)}} + \text{TIOAc} \rightleftharpoons 1_{\text{Tl(III)}}\cdot\text{Tl(I)}$. Elle est donnée par l'équation suivante : $K_a = \frac{[1_{\text{Tl(III)}}\cdot\text{Tl(I)}]}{[1_{\text{Tl(III)}}]\times[\text{Tl(I)}]}$ Le « fitting » de la liaison du Tl(I) au complexe $4_{\text{Tl(III)}}$ avec les variations du déplacement chimique de 3 signaux différents ont permis d'obtenir la valeur de K_a .

porphyrinique. La distance entre le Ti(III) et le Ti(I) est trop importante (Ti(III)–Ti(I) 4.072 Å) pour qu’une interaction entre les deux ions métalliques soit envisagée, bien que le Ti(III) ressorte moins du plan moyen de la porphyrine que dans le complexe $4_{\text{Ti(III)}}$ (Ti(III)–24PM 0.826 contre Ti(III)–24PM 0.914 respectivement).

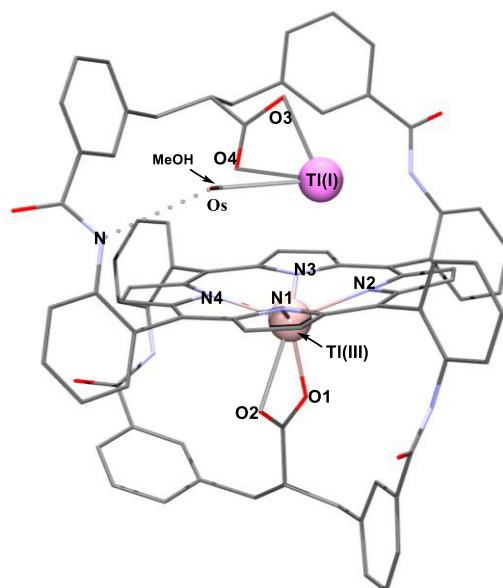


Figure 82. Structure RX du complexe $4_{\text{Ti(III)}}\cdot\text{Ti(I)}$. Distances en Å : Ti(III)–N1 2.240, Ti(III)–N2 2.219, Ti(III)–N3 2.235, Ti(III)–N4 2.204, Ti(III)–O1 2.267, Ti(III)–O2 2.588, Ti(III)–24PM 0.826, Ti(III)–Ti(I) 4.072, Ti(I)–24PM 2.973, Ti(I)–O3 2.679, Ti(I)–O4 2.719, Ti(I)–Os 2.897. Les atomes d’hydrogène et les molécules de solvant ont été retirés pour plus de clarté.

La formation du complexe $4_{\text{Ti(III)}}\cdot\text{Ti(I)}$ a également été suivie par spectroscopie RMN ^1H dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1) à température ambiante mais en présence de base cette fois-ci, l’ajout de TIOAc conduit à une nette modification du spectre témoignant de la complexation du Ti(I) (Figure 83). Celui-ci est en échange rapide entre le milieu et $4_{\text{Ti(III)}}\cdot\text{Ti(I)}$ avec une constante d’association K_a d’environ 85 M^{-1} .¹¹⁷

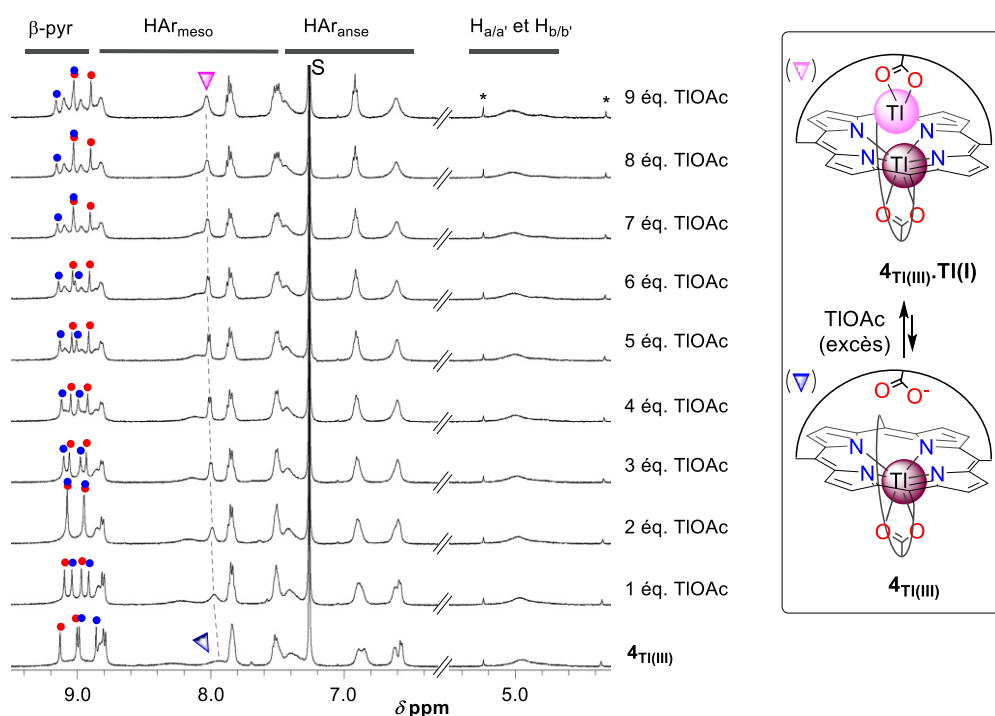


Figure 83. Titrage de $4_{\text{Ti(III)}}$ avec du TIOAc en présence de 10 éq. de DIPEA ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 9:1. 298 K, 500 MHz). S = solvant, * = impuretés.

Dans le spectre RMN ^1H de ce complexe, les signaux des protons β -pyrroliques présentent également un couplage $^4J_{\text{Ti-H}}$ d'environ 65 Hz illustré dans la Figure 84. En effet, les 4 raies identifiables des protons β -pyrroliques correspondant à deux doublets qui ne sont plus que deux après découplage du $^{205}\text{Ti(III)}$ et représentent donc deux singulets. Par contre, à la résonance du signal du $^{205}\text{Ti(I)}$, il n'y a aucun changement du spectre RMN ^1H , il n'y a donc pas de couplage entre le proton en α du carboxylate coordonné au Ti(I) ou du moins il n'est pas détectable si celui-ci existe.

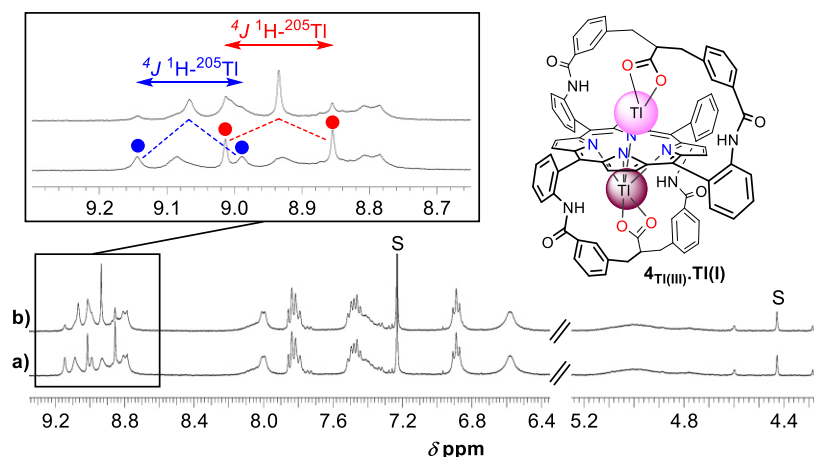


Figure 84. Spectres RMN ^1H couplé (a) et ^{205}Ti -découplé (b) du complexe $4_{\text{Ti(III)}}\cdot\text{Ti(I)}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 9:1. 298 K, 10 éq. DIPEA, 400 MHz). La fréquence du découpleur étant à la résonance du signal du $^{205}\text{Ti(III)}$ et le spectre RMN ^1H n'a pas été affecté lorsque celle-ci était placée à la résonance du signal du $^{205}\text{Ti(I)}$. S = solvant. ● (ou ●): doublet ($^4J_{\text{H-}^{205}\text{Ti}}$ de ~63 Hz) correspondant aux deux protons β -pyrroliques identiques.

Il faut également noter que le spectre RMN ^1H du complexe $4_{\text{Ti(III)}}\cdot\text{Ti(I)}$ présente l'allure d'une espèce C_2 -symétrique à température ambiante en présence de DIPEA contrairement à celui en absence de base qui reste dissymétrique. Effectivement, les signaux aromatiques témoignent d'une équivalence des protons des anses opposées. Pourtant ce complexe ne peut qu'être dissymétrique puisqu'il contient 2 ions métalliques différents de part et d'autre de la porphyrine. L'explication qu'on peut apporter est la suivante, la présence d'une base dans le milieu accélère les échanges des ions métalliques de Ti(III) et de Ti(I) à l'échelle de temps de la RMN ^1H grâce à la déprotonation des acides carboxyliques de l'anse et à la présence d'ions AcO^- plutôt que d' AcOH qui accélère l'échange du Ti(I) entre l'anse et la solution. Les échanges sont accélérés par la présence de base mais ils ont également lieu sans base et ceci est confirmé par une expérience RMN 2D ROESY réalisée dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1) en absence de base, les résultats sont présentés dans la Figure 85. On peut voir des corrélations d'échange deux à deux entre les protons H_a et $\text{H}_{a'}$ ainsi qu'entre les protons H_b et $\text{H}_{b'}$, témoignant d'un échange des ions métalliques entre les deux faces de la porphyrine.

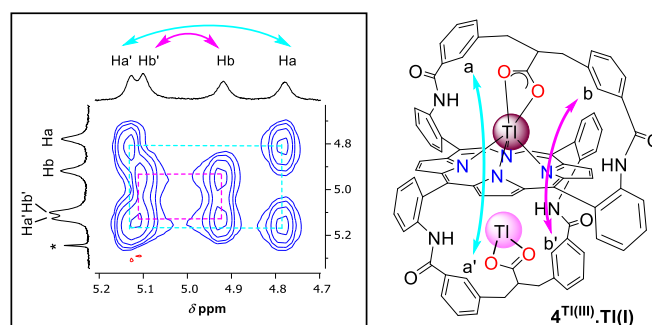


Figure 85. Zone des protons $\text{H}_{a/a'}$ et $\text{H}_{b/b'}$ du spectre RMN 2D ROESY du complexe $4_{\text{Ti(III)}}\cdot\text{Ti(I)}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 9:1. 298 K, 500 MHz) Les flèches correspondent aux corrélations d'échange. * = DCM.

Le complexe $4_{\text{Ti(III)}}\cdot\text{Ti(I)}$ existe donc sous deux formes dégénérées en équilibre (Schéma 42). Cet équilibre est assuré par un échange intramoléculaire du Ti(III) entre les deux faces de la porphyrine en passant à travers l'anneau porphyrinique, tandis que le Ti(I) est en échange intermoléculaire avec le milieu. Ici la double translocation des ions métalliques n'est pas compartimentée, en opposition avec le système observé avec le complexe dinucléaire de Pb(II) $4_{\text{Pb}}\cdot\text{PbOAc}$,⁹⁵ on parle alors de mouvement en balancier de Newton « défectueux ».

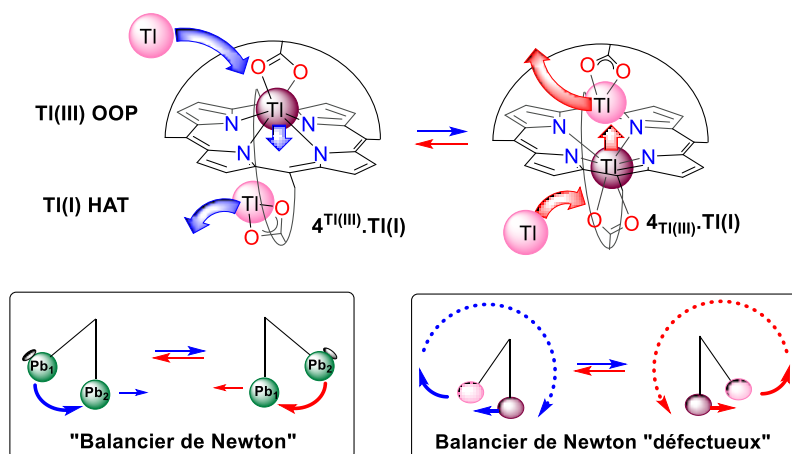


Schéma 42. Double translocation des ions métalliques observée dans le complexe $4_{\text{Ti(III)}}\cdot\text{Ti(I)}$.

2.4 Etudes de métallation de la porphyrine 4 par le Ti(I)

2.4.1 Etudes de la métallation de la porphyrine 4 par le TIOAc par spectroscopie RMN ^1H

Un titrage de la porphyrine **4** avec du TIOAc a été suivi par spectroscopie RMN ^1H dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1) en présence de base et à température ambiante (Figure 86). L'ajout d'un excès de TIOAc sur la porphyrine **4** entraîne nettement un changement du spectre RMN ^1H traduisant de la complexation du Ti(I) par **4**.

On peut voir deux espèces différentes se former, une espèce majoritaire dont les signaux RMN sont élargis que l'on suppose être le complexe $4\cdot 2\text{Ti(I)}$ avec les deux Ti(I) coordonnés à l'acide carboxylique des anses (coordination HAT), tandis que l'autre espèce possède des signaux RMN fins caractéristiques d'une espèce C_2 -symétrique qui correspondrait au complexe 4Ti(I)_2 avec les deux Ti(I) liés à la porphyrine (coordination SAT). La structure de ce dernier complexe serait donc semblable au complexe dinucléaire de Ti(I) obtenu avec l'OEP décrit par Smith *et al.*⁶⁰ Il est possible de déplacer l'équilibre vers le complexe 4Ti(I)_2 à 263 K permettant ainsi une interprétation de son spectre RMN ^1H grâce à des expériences RMN 2D COSY (Figure 86h).

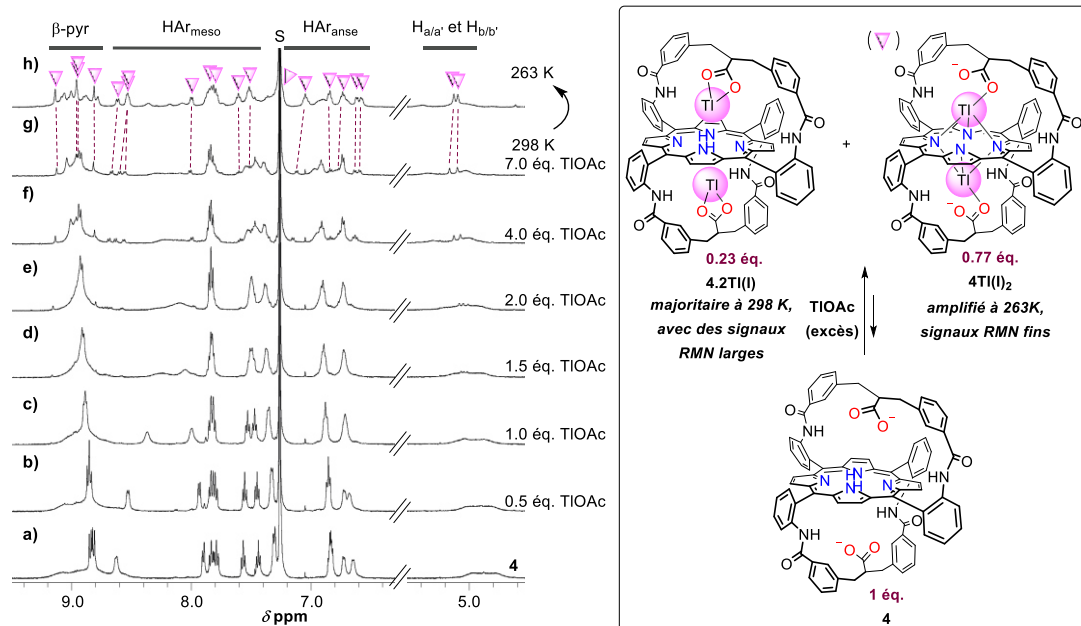


Figure 86. a) Spectres RMN ^1H de la porphyrine base libre **4** (b-g) Titrage de la porphyrine **4** avec du TIOAc suivi par spectroscopie RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 9:1. 10 éq. DIPEA, 298 K, 500 MHz). h) Spectre RMN ^1H du mélange de complexes homo-bimétalliques de Ti(I) à 263K. S = solvant.

2.4.2 Etudes de la métallation de la porphyrine **4** par le TIOAc suivies par spectroscopie UV-visible

La complexation du Ti(I) par la porphyrine **4** a également été suivie par spectroscopie UV-visible dans le $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (9:1) en présence de base. Les résultats de ces expériences sont présentés dans la Figure 87, ils confirment les structures supposées des complexes homo-bimétalliques de Ti(I) après les études RMN ^1H . On peut observer que la bande de Soret de la porphyrine **4** à 421 nm se déplace vers les plus grandes longueurs d'onde lorsque la quantité de TIOAc ajoutée augmente et elle atteint 430 nm. On voit également une bande apparaître à 488 nm tandis que la bande Q à 520 nm de la porphyrine **4** disparaît. Ces deux nouvelles bandes à 430 et à 488 nm correspondent à deux nouvelles espèces attribuées à 4.2Ti(I) et 4Ti(I)_2 respectivement. En effet la bande à 488 nm est comparable à celle des complexes $\text{Ti(I)}_2\text{TPP}$ et $\text{Ti(I)}_2\text{OEP}$ décrits par Smith,⁶⁰ la longueur d'onde de leur bande de Soret étant de 478 nm et dans ces deux complexes les deux Ti(I) sont liés à la porphyrine en coordination SAT.

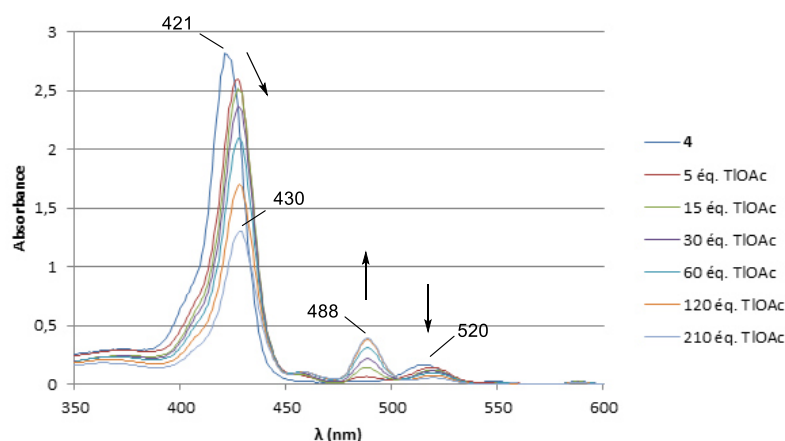


Figure 87. Titration de la porphyrine **4** avec du TIOAc suivi par spectroscopie UV-visible ($C_0 = 8 \mu\text{M}$, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1. 10 éq. DIPEA).

2.5 Mise en évidence d'un processus sans précédent de photo-oxydation du Tl(I) en Tl(III) au sein de métalloporphyrines

Dans le but de comparer les propriétés de coordination du Tl(III) et du Tl(I) par la porphyrine **4** par rapport à une porphyrine non fonctionnalisée, nous avons entrepris une étude de complexation du Tl(I) et du Tl(III) par la **TPP** (tétraphénylporphyrine).

2.5.1 Etudes des complexes de Tl(I) et de Tl(III) de la TPP

Des tests de complexation du Tl(I) et du Tl(III) par la **TPP** ont été suivis par spectroscopie RMN ^1H dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1) à température ambiante et en présence de base. Dans ces conditions, en ajoutant 5 équivalents de TlOAc à la **TPP**, il se forme environ 30 % du complexe **TPP-Tl(I)**₂ (Figure 88.1.c). Les signaux RMN du complexe obtenus sont en accord avec le spectre RMN ^1H décrit par Smith *et al.*⁶⁰ Si on compare la **TPP** à la porphyrine bis-anse bis-acide **4**, la complexation du Tl(I) par la **TPP** est bien moins efficace dans les mêmes conditions puisqu'il ne se forme que 30 % de complexe dinucléaire **TPP-Tl(I)**₂ contre une formation quantitative du mélange de complexes **4.2Tl(I)** et **4Tl(I)**₂, on peut en conclure que la présence de l'anse portant un contre-ion intramoléculaire contribue significativement à la coordination du Tl(I).

Concernant la complexation du Tl(III), en ajoutant 5 équivalents de Tl(OAc)₃ à la **TPP** en solution dans $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1) en présence de base, il se forme seulement 55 % de **TPP-Tl(III)OAc** après 3 jours à température ambiante (Figure 88.1.b). On peut voir que les protons β -pyrroliques correspondent à deux raies qui représentent un doublet, résultat d'un couplage entre les protons β -pyrroliques et le Tl(III) contenu dans la porphyrine avec une constante de couplage 4J de 66 Hz. La présence de ce couplage prouve que le Tl(III) est bien inséré dans la porphyrine. Là encore la métallation de la **TPP** n'est pas totale et cela même après 3 jours, montrant la difficulté d'insérer un large cation métallique trivalent dans une porphyrine « nue ». En effet, avec la porphyrine **4**, qui possède deux contre-ions intramoléculaires, la métallation s'effectue instantanément et quantitativement à température ambiante avec un peu plus d'1 éq. de Tl(OAc)₃, la présence d'une anse portant un acide carboxylique sur une porphyrine permet donc d'obtenir un complexe métallique plus stable et avec une meilleure cinétique d'insertion.

La **TPP**, grâce à ses propriétés photosensibles, a largement été étudiée pour une application en PDT ou « photodynamic therapy ».¹¹⁸ Cette thérapie est utilisée pour traiter certains types de cancer, elle consiste à injecter une substance photo-sensibilisante spécifique des cellules tumorales puis après une période de latence, la tumeur est exposée à une lumière focalisée de longueur d'onde précise dépendante de la substance photo-sensibilisante.¹¹⁹ L'exposition de la substance photosensible à la lumière, lui permet de passer à un état excité capable de produire de l'oxygène singlet $^1\text{O}_2$, molécule très réactive qui dégrade les biomolécules de l'organisme.

Connaissant la photosensibilité de la **TPP** et de certaines de ses formes métallées, nous avons étudié la photo-réactivité des complexes de thallium **TPP-Tl(I)**₂ et **TPP-Tl(III)OAc** en les exposant à la lumière directe ou indirecte du soleil, la différence entre ces deux lumières n'étant pas spectrale mais résidant dans la puissance reçue par la solution. En effet dans le cas de la lumière directe la

¹¹⁸ P. Ježek, M. Nekvasil, E. Škobisová, E. Urbánková, M. Jirsa, M. Zadinová, P. Poučková, I. Klepáček, *Int. J. Cancer*, **2003**, 103, 693–702.

¹¹⁹ A. E. O'Connor, W. M. Gallagher, A. T. Byrne, *Photochemistry and Photobiology*, **2009**, 85, 1053–1074.

solution est placée directement devant une fenêtre d'une pièce ensoleillée ou devant une lampe, par contre pour la lumière indirecte la solution est placée à la lumière ambiante de la pièce.¹²⁰ Ces expériences ont permis de mettre en évidence deux processus sans précédent, un phénomène de photo-oxydation du $Ti(I)$ ainsi qu'un phénomène de photodissociation du complexe de $Ti(III)$.

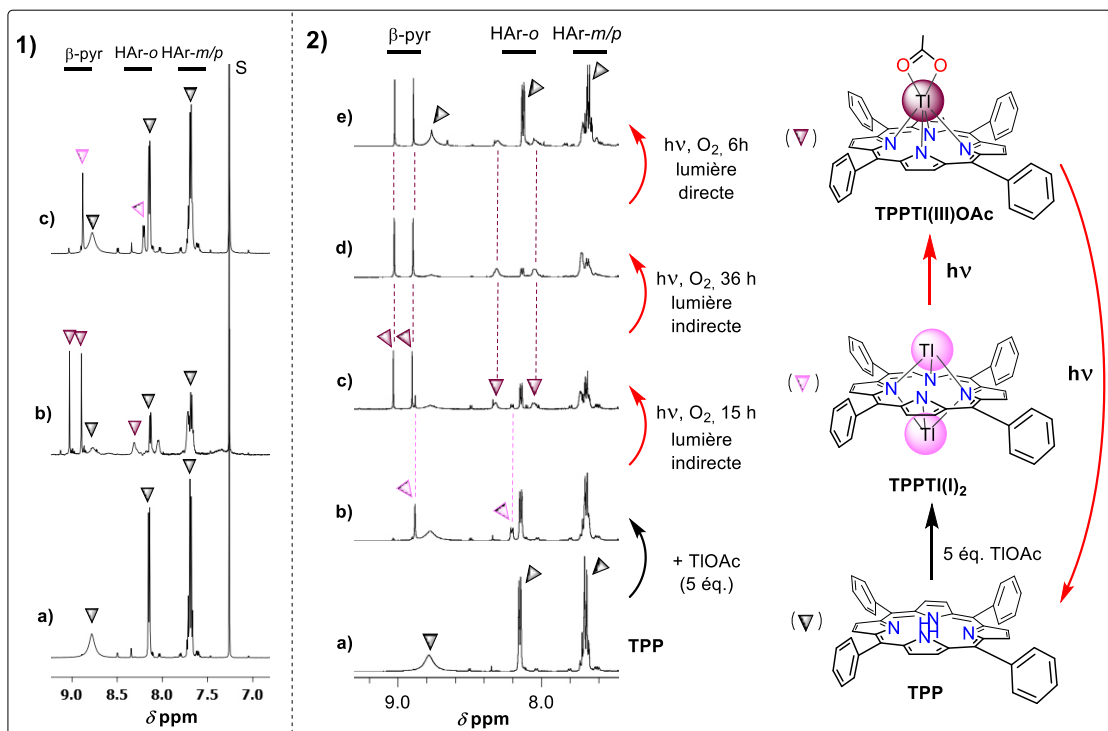


Figure 88. Etudes par spectroscopie RMN 1H de la métallation de la TPP par le TIOAc et le $Ti(OAc)_3$ et comportement photochimique des complexes obtenus ($CDCl_3/CD_3OD$ 9:1, 10 éq. DIPEA, 298 K, 500 MHz). 1) a) Spectre RMN 1H de la TPP. b) Spectre RMN 1H obtenu en ajoutant 5 éq. de $Ti(OAc)_3$ à la TPP. c) Spectre RMN 1H obtenu en ajoutant 5 éq. de TIOAc à la TPP. 2) (a-b) Formation du complexe $TPPTi(I)_2$; (b-d) Formation de $TPPTi(III)OAc$ contrôlé par la lumière; (d-e) photo-dissociation de $TPPTi(III)OAc$ pour revenir à la TPP base libre.

Lorsque le mélange **TPP/TPP- $Ti(I)_2$** est exposé à la lumière indirecte du soleil en présence de dioxygène, on observe une oxydation du $Ti(I)$ en $Ti(III)$. En effet, en exposant ce mélange en solution dans le $CDCl_3/CD_3OD$ (9:1) à température ambiante, en présence de 10 éq. de DIPEA et de dioxygène pendant 36 h, on observe la formation de ~83% du complexe **TPP- $Ti(III)OAc$** (Figure 88.2.b-d). La présence du dioxygène est indispensable dans ce processus, ceci a été démontré par une expérience conduite dans les mêmes conditions mais en boîte à gants, donc en absence de dioxygène, et dans ce cas-là aucune apparition du complexe **TPP- $Ti(III)OAc$** n'a été observée après 30 h d'exposition à la lumière indirecte du soleil.

Pour former le complexe **TPP- $Ti(III)OAc$** , deux voies sont donc possibles, la métallation directe de la **TPP** avec des sels de $Ti(III)$ qui conduit minoritairement au complexe, la deuxième voie passe par la métallation partielle de la **TPP** par du $Ti(I)$ puis par exposition de ce mélange à lumière indirecte du soleil en présence de dioxygène et 83% de **TPP- $Ti(III)OAc$** est alors obtenu après 36 h. Le processus de photo-oxydation est donc non seulement plus rapide mais aussi plus efficace.

¹²⁰ Il faut noter que l'exposition au soleil dépend des conditions climatiques et de la localisation terrestre du lieu de l'expérience. Les expériences décrites ont été réalisées à l'Université de Rennes 1 en France, mais d'autres expériences ont également été menées en parallèle à l'Université de Namur en Belgique et elles ont conduit aux mêmes résultats.

Un autre processus intéressant a été observé, en effet l'exposition du complexe **TPP-TI(III)OAc** (formé par l'exposition du mélange **TPP/TPP-TI(I)**₂ à la lumière indirecte) à la lumière directe du soleil pendant 16 h, conduit à environ 90% de démétallation de la **TPP** qui redevient base libre sans dégradation du macrocycle (Figure 88.2.d et e). La lumière directe du soleil peut également être remplacée par une lampe halogène 500 W, cela conduit à une démétallation de la **TPP**. Ce que nous supposons c'est que lorsque la métalloporphyrine **TPP-TI(III)OAc** est photo-irradiée, le TI(III) est réduit et se décomplexe conduisant à la **TPP** base libre.

Horvath et Valicsek ont étudié la photo-réactivité du complexe **TSPPTI(III)Cl** (TSP = tétra-(4-sulfonatophényl)porphyrine) et ils ont proposé 3 réactions possibles suite à la photo-irradiation de ce complexe : la fluorescence, la dissociation ou une réduction par transfert électronique ligand→métal LMCT accompagnée de dégradation du macrocycle (Schéma 43).¹²¹ L'irradiation de la **TSPPTI(III)Cl** à 428 nm, longueur d'onde de sa bande de Soret, conduit à l'apparition d'une bande à 413 nm, identifiée comme la porphyrine base libre **TSP** et ceci est accompagné de produits de dégradation issus de l'ouverture du macrocycle porphyrinique. L'hypothèse de la réduction du TI(III) par LMCT est donc celle qui fut retenue. Mais dans leurs expériences, ils n'ont pas observé de métallation par le TI(I) même à l'état de traces, ils ont expliqué ceci par le plus grand rayon du TI(I) induisant une cinétique d'insertion plus lente et avec une constante thermodynamique plus faible. Dans notre cas, nous n'observons pas non plus de métallation de la **TPP**, mais on observe plutôt un dépôt solide blanchâtre au fond du tube à l'allure inorganique accompagné de la modification des signaux RMN de la DIPEA. Effectivement, la présence de DIPEA est essentielle à la démétallation, c'est donc celle-ci qui se ferait oxyder et non pas la porphyrine, évitant ainsi la photo-dégradation du macrocycle (cf. Figure 89.1). Nous pouvons émettre l'hypothèse soit d'une réduction du TI(III) en TI(I) en présence de DIPEA sous une forme qui ne permettrait pas sa complexation par la porphyrine, comme un cluster par exemple, soit d'une réduction du TI(III) en TI(0)_s ce qui expliquerait l'absence de métallation.

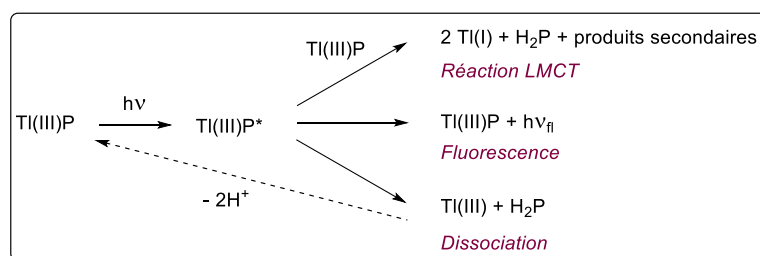


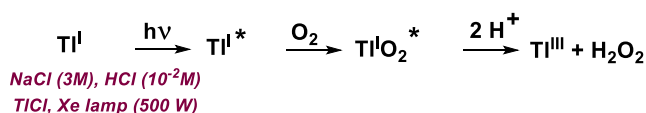
Schéma 43. Réactions possibles après une photo-irradiation d'une porphyrine de TI(III) proposées par Valicsek et Horvath.¹²¹

En conclusion intermédiaire, nous pouvons dire que nous avons mis en évidence ici, une photo-formation d'une métalloporphyrine de TI(III) par un processus sans précédent de photo-oxydation du TI(I) en TI(III), ainsi que la première mise en évidence d'une photodissociation sans dégradation du macrocycle porphyrinique. Ces deux phénomènes sont d'autant plus intéressants qu'ils ne requièrent qu'une simple exposition à la lumière indirecte du soleil et au dioxygène pour la formation du complexe et à la lumière du soleil ou d'une lampe pour sa dissociation. On peut donc les contrôler par l'intensité de la lumière reçue par la solution.

¹²¹ Z. Valicsek, O. Horvath, *J. Photochem. Photobio. A: Chemistry*, **2007**, 186, 1–7.

2.5.2 Etudes du mécanisme de photo-oxydation du $Tl(I) \rightarrow Tl(III)$

Suite à la mise en évidence de ce processus sans précédent de formation d'une porphyrine de $Tl(III)$ par photo-oxydation du $Tl(I) \rightarrow Tl(III)$, nous avons tenté d'en apporter un mécanisme ou du moins de proposer des hypothèses plausibles. Kirbright *et al.* ont proposé un mécanisme de photo-oxydation du $Tl(I)$ en $Tl(III)$ en 1972, il s'agissait d'exposer une solution aqueuse de $TlCl$ ($NaCl$ 3M et HCl $10^{-2}M$) à une lampe xénon de 500 W en présence de dioxygène.¹²² Ils ont alors observé la formation de $Tl(III)$ accompagnée de la production de H_2O_2 , le mécanisme proposé est détaillé ci-dessous :



Le $Tl(I)$ est d'abord excité par les rayons lumineux de la lampe, puis celui-ci interagit avec le dioxygène et le photosensibilise et enfin en présence de deux protons H^+ , il se produit du peroxyde d'hydrogène accompagné de la formation du $Tl(III)$.

Bien entendu les conditions expérimentales ne sont pas les mêmes que celles que nous utilisons, puisque l'oxydation se passe en milieu aqueux et acide. Les différences significatives dans notre processus par rapport à l'expérience décrite par Kirbright sont la présence d'une base dans le milieu, l'utilisation de la lumière du soleil comme source de lumière et enfin la présence d'une porphyrine, en effet les porphyrines sont bien connues pour leur grande absorption dans le proche UV et dans le visible. Ces paramètres, en plus de la présence de dioxygène, sont en fait essentiels à la photo-oxydation du $Tl(I)$ par la lumière indirecte du soleil.

Tout d'abord nous avons observé qu'en absence de DIPEA la photo-oxydation n'avait pas lieu. Il s'est avéré qu'au cours de l'exposition de la solution de **TPP/TPPTI(I)₂** à la lumière indirecte du soleil en présence de dioxygène, les signaux de la DIPEA, situés entre 2.5 et 3.5 ppm, sont modifiés et ceci s'accompagne de l'apparition de deux singulets situés à 4.6 et 9.7 ppm notifiés d'un signe * témoignant de la perte du groupement éthyle (Figure 89.1). Ces modifications témoignent d'une dégradation de la DIPEA en présence de dioxygène et ceci a déjà été observé dans la littérature mais cela en présence de porphyrines de rhodium et non de thallium.¹²³ Il se produit une *N*-déalkylation de la DIPEA lorsqu'elle est en présence de porphyrines de $Rh(III)$, de dioxygène et d'eau, il se forme alors une amine secondaire et une cétone. Nous avons réalisé des expériences d'exposition à la lumière indirecte du soleil en absence, soit de dioxygène, soit de DIPEA, et dans les deux cas, les deux singulets à 4.6 et 9.7 ppm ne sont pas apparus et aucune formation de **TPP-Tl(III)OAc** n'a été observée, ils pourront donc servir de sonde pour témoigner indirectement de la photo-oxydation du $Tl(I)$ en $Tl(III)$.

Il a ensuite été démontré que le mécanisme de photo-oxydation passait par la production d'oxygène singulet. Pour cela, une expérience de RMN 1H a été réalisée avec la **TPP** et 5 éq. de $TlOAc$ dans le $CDCl_3/CD_3OD$ (9:1) en présence de 10 éq de DIPEA et de 1.3-cyclohexadiène, composé connu pour former un endoperoxyde au contact de l'oxygène singulet. Cette expérience a montré la dégradation du 1.3-cyclohexadiène, prouvant ainsi la présence et la formation d'oxygène singulet dans le processus de photo-oxydation.

¹²² G. F., Kirkbright, P. J. Mayne, T. S. West, *J.C.S. Dalton*, **1972**, 1918–1920.

¹²³ Z. Ling, L. Yun, L. Liu, B. Wu, X. Fu, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 4214-4216.

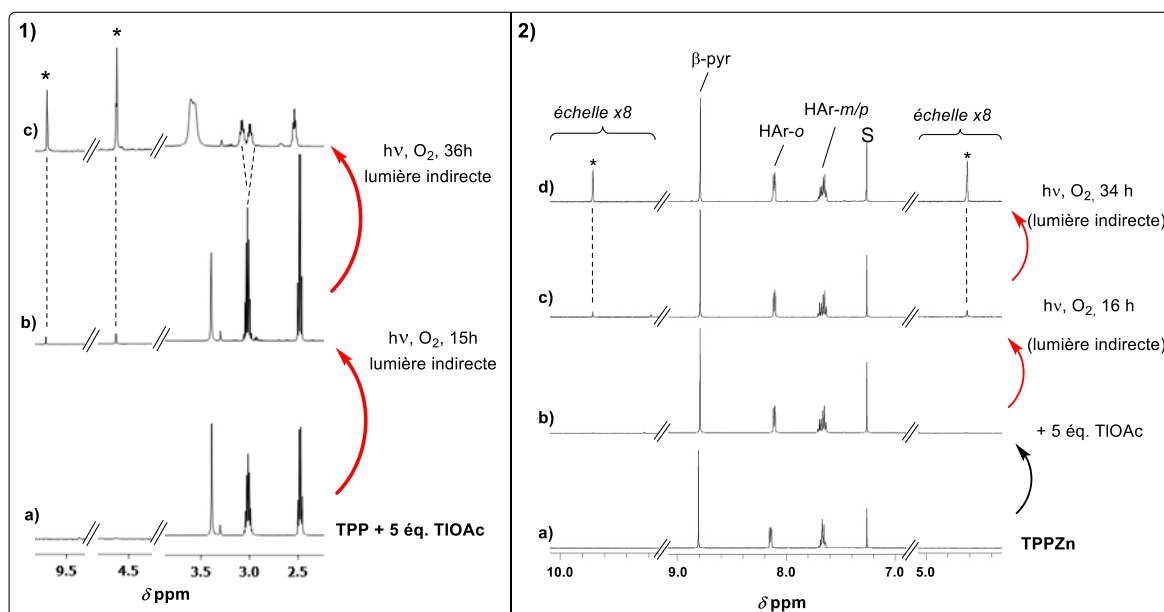


Figure 89. 1) Evolution des signaux RMN de la DIPEA au cours de l'exposition de TPPTI(I)₂ à la lumière indirecte du soleil. a) Spectres RMN ¹H du mélange TPP/TPPTI(I)₂. b) et c) Spectres RMN ¹H du mélange après respectivement 16 h et 34 h d'exposition à la lumière indirecte du soleil. 2) Processus de photo-oxydation TI(I)→TI(III) en présence de TPPZn suivi par RMN ¹H. (a) et (b) Spectres RMN ¹H de la TPPZn avant et après addition de 5 éq. de TIOAc respectivement (CDCl₃/CD₃OD 9:1, 10 éq. DIPEA, 298 K, 500 MHz). (c) et (d) Spectres RMN ¹H du mélange après respectivement 16 h et 34 h d'exposition à la lumière indirecte du soleil. S = solvants; * = produits secondaires résultant de la photo-dégradation de la DIPEA lors de la formation du TI(III).

Puis, afin de savoir si c'est le TI(I) libre en solution, le TI(I) coordiné à la porphyrine ou la porphyrine seule qui était à l'origine de la photosensibilisation du dioxygène et donc de la formation de l'oxygène singulet, nous avons effectué différentes expériences. Nous avons dans un premier temps tenté d'obtenir une photo-oxydation du TI(I) exactement dans les mêmes conditions mais en absence de porphyrine et dans ce cas-là aucune formation de TI(III) n'a été observée.¹²⁴ De plus, le TI(I) absorbe à 281 nm et lorsque la solution est exposée à la lumière indirecte du soleil, les rayons UV sont arrêtés par la vitre en verre du laboratoire, donc dans ces conditions le TI(I) libre ne peut être photosensibilisé. En effet, Li *et al.* ont réalisé une expérience de photo-oxydation d'une solution de TI(I) par une lampe à mercure ou par la lumière directe du soleil, ils ont démontré que lorsqu'on place une vitre en verre comme filtre, la photo-oxydation du TI(I) en TI(III) passe de 90 à 1%.¹²⁵

Dans le but de conclure sur l'espèce photosensibilisée, nous avons entrepris un test de photo-oxydation de la **TPP-Zn** en présence de TIOAc, dans ces conditions le TI(I) ne peut pas être coordiné à la porphyrine (Figure 89.2). On peut voir que l'ajout de TIOAc à la **TPPZn** n'affecte pas son spectre RMN ¹H confirmant que le TI(I) reste en solution. Et lorsque ce mélange est exposé à la lumière indirecte du soleil en présence de dioxygène il se produit du TI(III). Le TI(III) ne s'insère pas dans la porphyrine puisque les porphyrines de zinc sont bien plus stables que celles de TI(III), mais on peut voir les signaux caractéristiques de la production de TI(III) à 4.6 et 9.7 ppm apparaître (Figure 89.2.c-d). La photo-oxydation du TI(I) s'opère donc même quand celui-ci n'est pas coordiné à la porphyrine.

¹²⁴ Dans un tube RMN, 5 éq. de TIOAc en solution dans le CDCl₃/CD₃OD (9:1) en présence de 10 éq de DIPEA ont été exposés à la lumière indirecte du soleil pendant 48h. Puis la porphyrine **4** a été ajoutée dans le tube, seuls les mélanges de complexes de TI(I) ont été observés **4.2TI(I)**₂ et **4TI(I)**₂, de plus les signaux caractéristiques de dégradation de la présence de TI(III) ne sont pas apparus.

¹²⁵ D. Li, Z. Gao, Y. Zhu, Y. Yu, H. Wang, *Geochemical Journal*, **2005**, 39, 113–119.

Parallèlement, une étude a été réalisée avec le complexe 15^{Bi} . Celui-ci a été exposé à la lumière indirecte du soleil en présence de Ti(I) , de dioxygène et de DIPEA. Avec cette expérience la formation d'un complexe dinucléaire Bi(III)/Ti(I) n'est pas possible puisque le Bi(III) est coordonné aux 4 atomes d'azote de la porphyrine ainsi qu'aux deux atomes d'oxygène de l'anse, par conséquent la totalité du Ti(I) sera en solution et non lié à la porphyrine. Par contre, on peut espérer former le complexe de Ti(III) $15^{\text{Ti(III)}}$ prouvant de manière directe la photo-oxydation du Ti(I) en Ti(III) .

Le complexe 15^{Bi} est pré-synthétisé en ajoutant 5 éq. de $\text{Bi(NO}_3)_3$ à la porphyrine **15** en solution dans un mélange 7:3 de DCM/MeOH en présence de 10 éq. de DIPEA. Il est ensuite purifié sur colonne de silice et obtenu avec un rendement de 90%. La structure RX de ce complexe a pu être obtenue et est représentée dans la Figure 90, on peut voir que le Bi est OOP « interne », ressortant de 1.277 Å du plan moyen de la porphyrine. Le Bi(III) est heptacoordiné aux 4 atomes d'azote de la porphyrine et aux 3 atomes d'oxygène appartenant à deux molécules d'eau, à une molécule de MeOH et au carboxylate bis-hapto de l'anse. Si on compare les sorties du plan moyen de la porphyrine du Bi(III) dans ce complexe et dans le complexe 4^{Bi} , elles sont comparables (1.277 Å contre 1.309 Å).

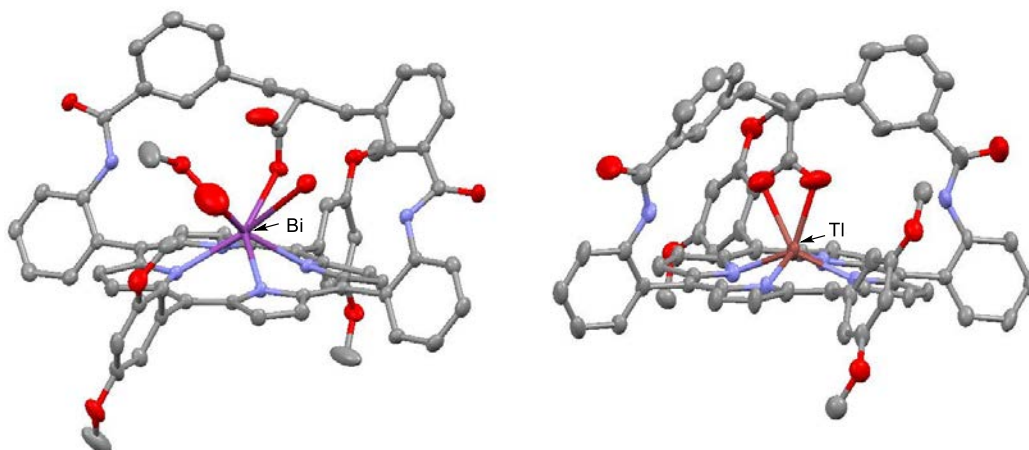


Figure 90. Structures RX des complexes 15^{Bi} (gauche) et $15^{\text{Ti(III)}}$. Distances : $\text{Bi-24PM} = 1.277 \text{ \AA}$, $\text{Ti(III)-24PM} = 0.702 \text{ \AA}$. Les atomes d'hydrogène et les molécules de solvant ont été retirés pour plus de clarté.

Une fois le complexe 15^{Bi} formé, il a été placé dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1) en présence de DIPEA et 5 éq. de TIOAc ont été rajoutés ne provoquant aucun changement du spectre RMN ^1H , ce qui témoigne de la non-coordination du Ti(I) à la porphyrine (Figure 91b). Puis le mélange a été exposé à la lumière indirecte du soleil en présence de dioxygène et après 35 h, le complexe $15^{\text{Ti(III)}}$ est formé à 100% (Figure 91d). Sur son spectre RMN ^1H on peut voir que les protons β -pyrroliques sont représentés par 8 signaux correspondant à 4 doublets dédoublés par une constante de couplage $^4J_{\text{Ti-H}}$ d'environ 65 Hz. Cette expérience démontre définitivement que la présence du Ti(I) sur la porphyrine n'est pas nécessaire à sa photo-oxydation.

La structure RX du complexe $15^{\text{Ti(III)}}$ a également pu être obtenue, elle est représentée dans la Figure 90, le Ti(III) est OOP « interne » et ne ressort que de 0.702 Å du plan moyen de la porphyrine ce qui est moins que dans le complexe $4^{\text{Ti(III)}}$ dans lequel le Ti(III) ressortait de 0.914 Å. Il est hexacoordiné aux 4 atomes d'azote de la porphyrine et aux 2 atomes d'oxygène du carboxylate suspendu à l'anse.

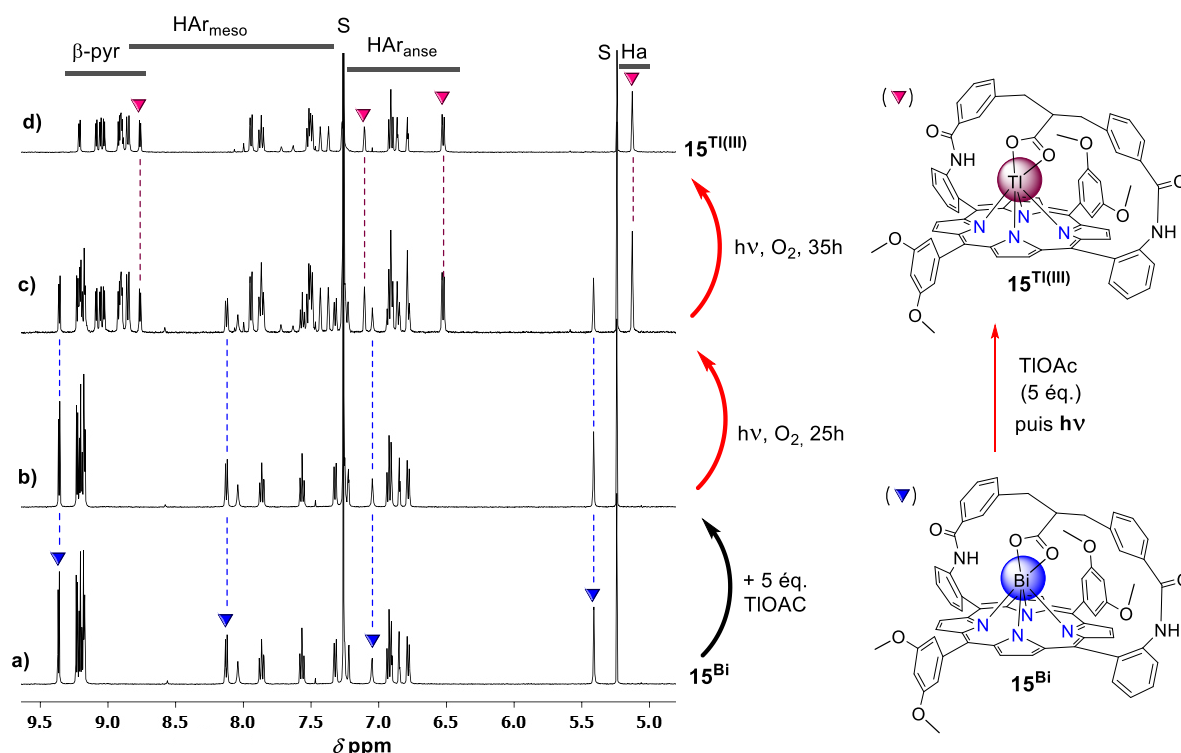


Figure 91. Photo-formation du complexe $15^{Ti(III)}$ à partir d'un mélange de 15^{Bi} en présence de 5 éq. de TIOAc suivie par RMN 1H . Conditions : $CDCl_3/CD_3OD$ (9:1), 10 éq. de DIPEA (298 K, 500 MHz). S = solvants.

En conclusion, la processus de photo-oxydation $Ti(I) \rightarrow Ti(III)$ mis en évidence nécessite la présence d'une porphyrine base libre ou métallée, de la lumière indirecte du soleil, de dioxygène et de DIPEA.

2.5.3 Etudes du comportement photochimique des complexes $4_{Ti(III)}$, $4_{Ti(III)} \cdot Ti(I)$, $4.2Ti(I)$ et $4Ti(I)_2$

Après cela, l'effet de l'exposition à la lumière du soleil des complexes $4_{Ti(III)}$, $4_{Ti(III)} \cdot Ti(I)$, $4.2Ti(I)$ et $4Ti(I)_2$ a été étudié par spectroscopie RMN. Tout d'abord le mélange de porphyrines de $Ti(I)$ $4.2Ti(I)$ et $4Ti(I)_2$ a été exposé à la lumière indirecte du soleil dans le but de vérifier si le phénomène de photo-oxydation a également lieu avec la porphyrine **4**. L'évolution de ce mélange de complexes a été suivie par spectroscopie RMN 1H mais également par spectroscopie RMN ^{205}Ti dans le $CDCl_3/CD_3OD$ (9:1) en présence de 10 éq. de DIPEA et de dioxygène (Figure 92). On peut observer qu'au fur et à mesure des heures d'exposition à la lumière indirecte du soleil, le spectre RMN 1H du mélange de $4.2Ti(I)$ et $4Ti(I)_2$ se modifie et laisse apparaître les signaux RMN des protons du complexe $4_{Ti(III)} \cdot Ti(I)$ (Figure 92b-e). De plus, par spectroscopie RMN du ^{205}Ti on peut voir apparaître le signal du $Ti(III)$ et celui-ci est superposable au signal du $Ti(III)$ du complexe $4_{Ti(III)} \cdot Ti(I)$ formé en ajoutant 1.25 éq. de $Ti(OAc)_3$ et 5 éq. de TIOAc à la porphyrine **4** (δ 2537 ppm) (Figure 92e et f). S'ajoute à cela le blindage du signal du $Ti(I)$ du mélange initial situé à 1055 ppm vers le signal du complexe $4_{Ti(III)} \cdot Ti(I)$ à 1005 ppm.¹²⁶

Toutes ces analyses nous permettent de conclure que le phénomène de photo-oxydation a bien lieu avec le mélange de complexes $4.2Ti(I)$ et $4Ti(I)_2$ en présence de dioxygène, et celui-ci conduit au complexe dinucléaire à valence mixte de thallium $4_{Ti(III)} \cdot Ti(I)$.

¹²⁶ Le signal du $Ti(I)$ dans les complexes $4_{Ti(III)} \cdot Ti(I)$, $4.2Ti(I)$ et $4Ti(I)_2$ est un signal moyenné entre le $Ti(I)$ lié à la porphyrine **4** et le TIOAc libre en solution.

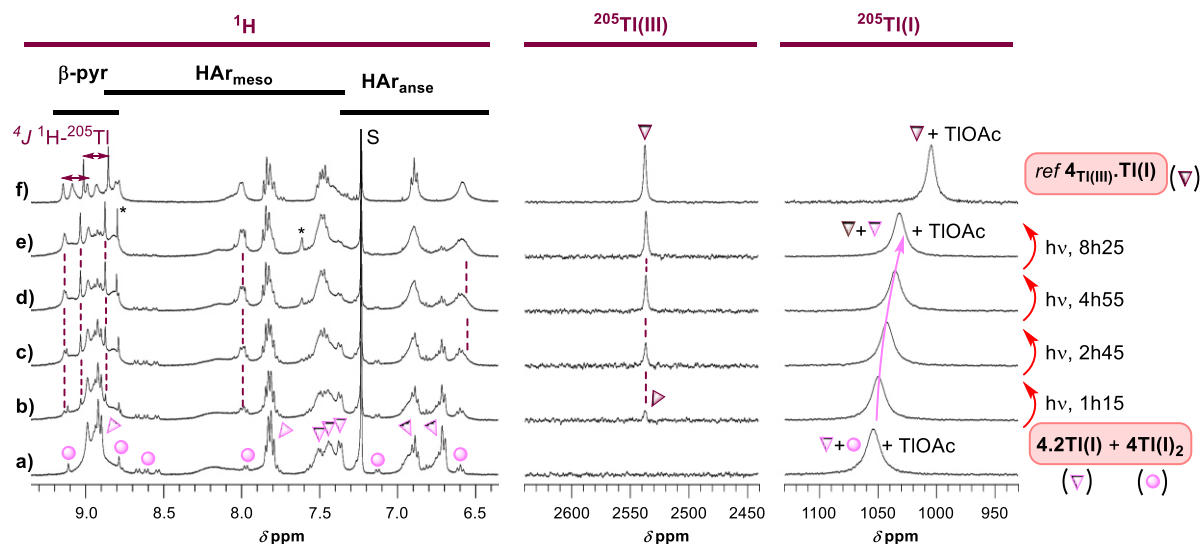


Figure 92. (a) Spectres RMN ^1H (gauche) et ^{205}Tl (droite) du mélange de 4.2Tl(I) et 4Tl(I)_2 , obtenus après l'addition de 5 éq. de TIOAc à la porphyrine **4** ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 9:1, 298 K, 10 éq. DIPEA); (b)-(e) évolution du tube RMN sous exposition à la lumière *indirecte* du soleil pendant ~8 heures, montrant l'apparition graduelle de 4Tl(III).Tl(I) ; (f) spectre de 4Tl(III).Tl(I) , formé par l'addition de 1.25 éq. de Ti(OAc)_3 et 5 éq. de TIOAc à la porphyrine **4**. S = solvant; * = impuretés.

Le complexe 4Tl(III).Tl(I) , formé à partir de sels de Tl(III) et de Tl(I) ajoutés à la porphyrine **4** (1.25 éq. et 5 éq. respectivement) a été exposé à la lumière directe du soleil dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1) en présence de base et son évolution au cours du temps a été suivie par RMN ^1H (Figure 93). On peut voir qu'au fur et à mesure de l'exposition à la lumière directe du soleil, les signaux RMN de 4Tl(III).Tl(I) disparaissent alors que les signaux de la porphyrine **4** commencent à apparaître (Figure 93 spectre b et c). Ces signaux correspondent en réalité à une moyenne entre les signaux de la base libre **4** et ceux de la porphyrine métallée par le Tl(I) . Après environ 60 h d'exposition, la porphyrine est totalement démétaillée sans dégradation du macrocycle (Figure 93 spectre d).

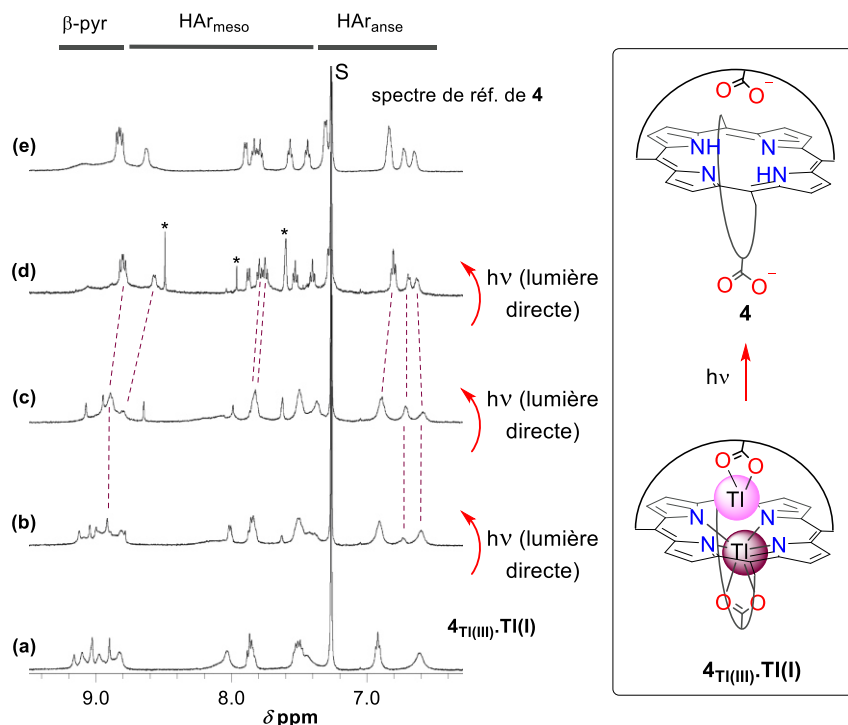


Figure 93. Photodissociation du complexe 4Tl(III).Tl(I) suivie par spectroscopie RMN ^1H . Conditions: $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 9:1, 10 éq. de DIPEA, lumière du soleil *directe* pendant environ 60 heures (298 K, 500 MHz). S = solvant, * = impuretés.

Nous avons également effectué une étude de photodissociation avec le complexe $4_{\text{Ti(III)}}$ formé en ajoutant 1.5 éq. de $\text{Ti}(\text{OAc})_3$ à la porphyrine **4** dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1) en présence de 10 éq. de DIPEA. Après une exposition d'environ 35 h à la lumière directe du soleil, il se forme une démétallation totale de la porphyrine **4** qui revient à sa forme base libre sans dégradation de celle-ci puisque le spectre RMN ^1H obtenu (Figure 94, spectre c) est le même que celui de la porphyrine **4** de départ (Figure 94, spectre a). Nous avons été en mesure de réaliser 3 cycles de formation/dissociation du complexe $4_{\text{Ti(III)}}$ en ajoutant 1.5 éq. de $\text{Ti}(\text{OAc})_3$ à chaque nouveau cycle.

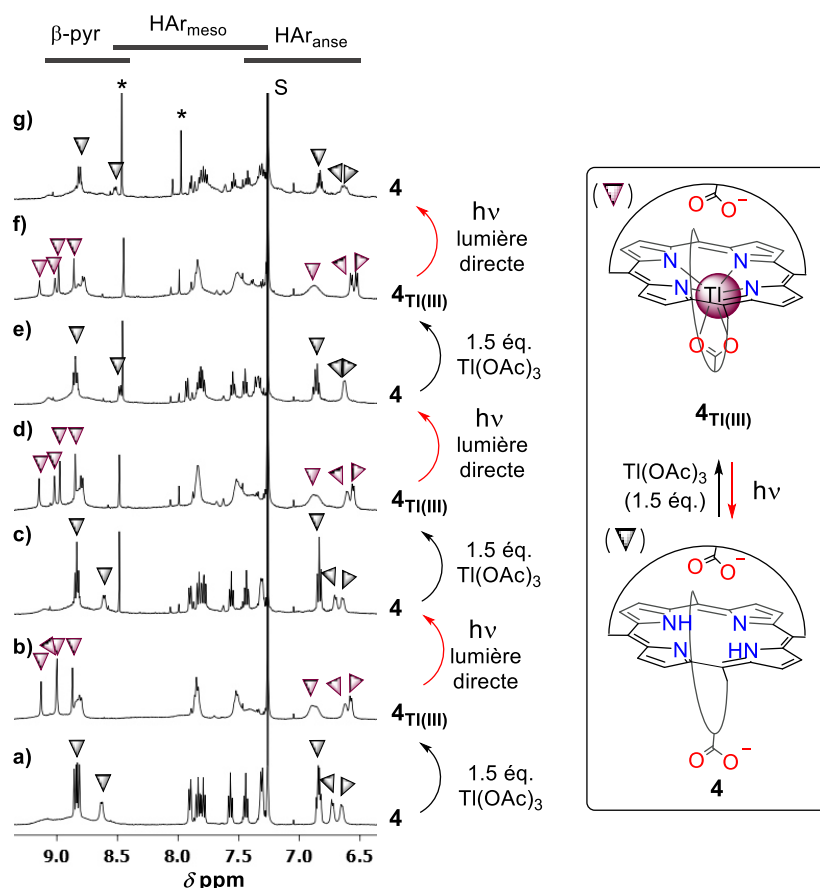


Figure 94. Photodissociation du complexe $4_{\text{Ti(III)}}$ suivie par spectroscopie RMN ^1H . Conditions: $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 9:1. 10 éq. de DIPEA, lumière du soleil *directe* pendant environ 35 h (298 K, 500 MHz). 3 cycles ont pu être effectués dans le même tube RMN. S = solvant, * = impuretés.

A la vue de tous ces résultats, nous avons tenté avec succès de former un cycle de formation/dissociation du complexe $4_{\text{Ti(III)}}.\text{Ti(I)}$. Cette expérience a été suivie par RMN ^1H , la porphyrine **4** a été mise en présence de 5 éq. de TIOAc dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1) en présence de 10 éq. de DIPEA pour former le mélange de complexes 4.2Ti(I) et 4Ti(I)_2 (Figure 95b). Ce mélange est ensuite exposé à la lumière indirecte du soleil en présence de dioxygène pendant environ 36 h pour former environ 60% du complexe dinucléaire à valence mixte $4_{\text{Ti(III)}}.\text{Ti(I)}$ (Figure 95c). Ce dernier est exposé à la lumière directe du soleil pour revenir à la porphyrine **4** sans dégradation du macrocycle (Figure 95d). Il a été possible de réaliser 2 cycles de formation/dissociation de $4_{\text{Ti(III)}}.\text{Ti(I)}$ dans le même tube RMN mettant ainsi en lumière un processus sans précédent de photo-formation ainsi que de photodissociation du complexe dinucléaire de thallium à valence mixte $4_{\text{Ti(III)}}.\text{Ti(I)}$ contrôlé par la lumière du soleil.

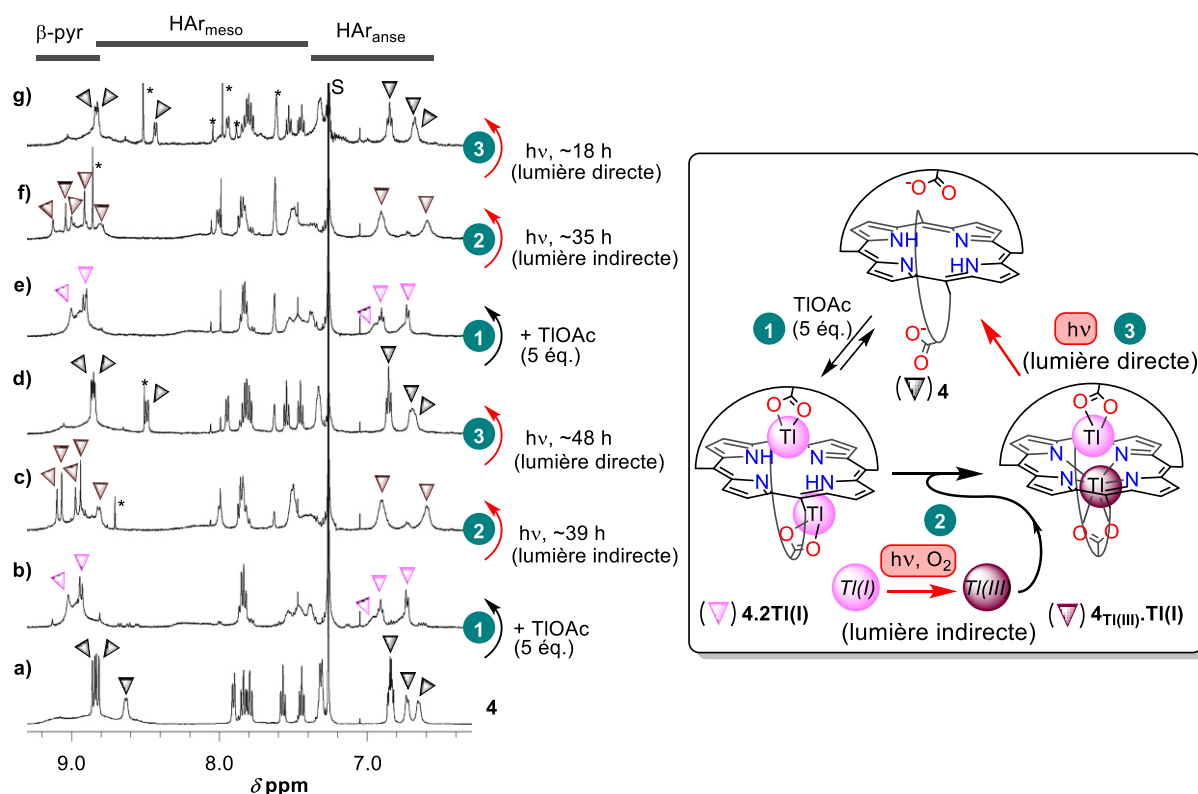
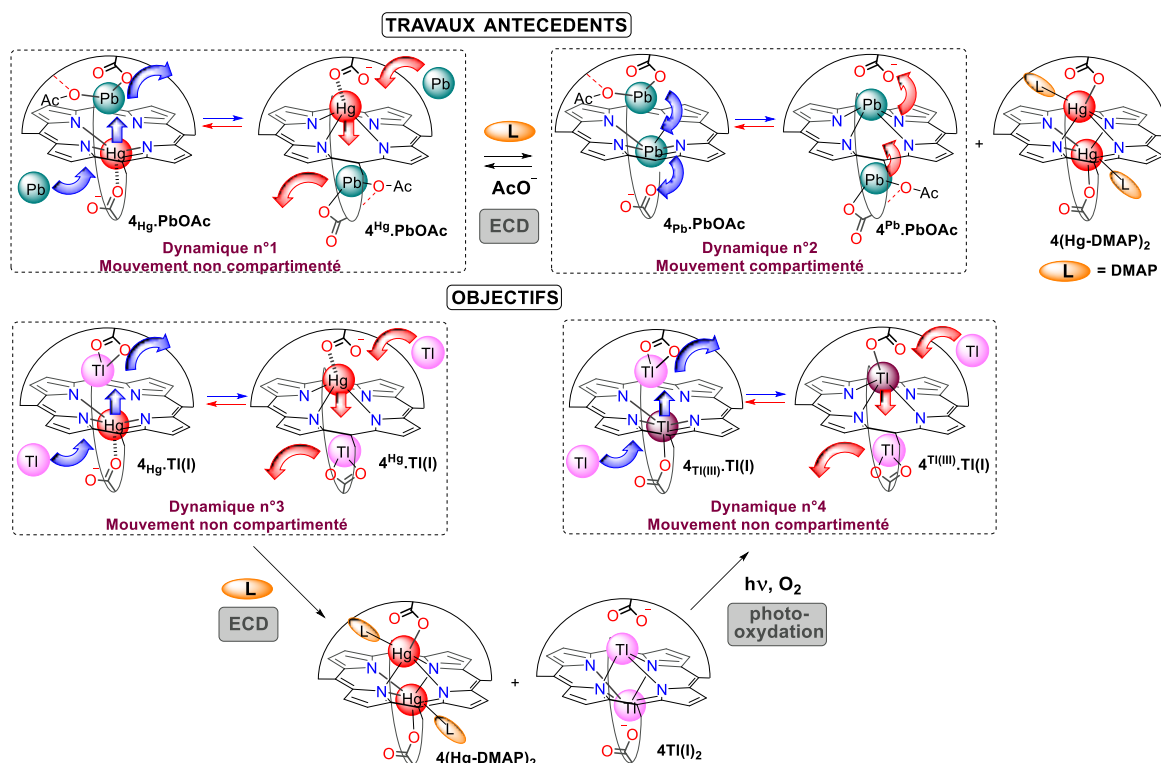


Figure 95. Photo-formation et photodissociation du complexe $4\text{Tl(III)}.\text{Tl(I)}$ suivies par spectroscopie RMN ^1H . Conditions : $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1), 10 éq. de DIPEA (298 K, 500 MHz). S = solvant, * = impuretés.

3 Formation de complexes hétéro-bimétalliques de thallium et de mercure

La formation d'un complexe hétéro-bimétallique de Hg(II)/Tl(I) a été étudiée afin d'obtenir une nouvelle évolution constitutionnelle en s'inspirant de l'ECD décrite dans le Chapitre 1. Il s'agissait d'ajouter au complexe hétéro-dinucléaire **4_{Hg}.PbOAc** (dynamique n°1) un effecteur chimique tel que la DMAP afin de tirer les équilibres vers la formation de deux complexes homo-dinucléaires, le complexe **4_{Pb}.PbOAc** (dynamique n°2) et le complexe **4(Hg-DMAP)₂** (Schéma 44).⁹⁹ Notre objectif était de coupler l'ECD sous le contrôle d'un effecteur chimique au processus de photo-oxydation du Tl(I) en Tl(III). S'il est possible de former le complexe hétéro-bimétallique de mercure et de thallium, on s'attend à ce qu'il présente une dynamique avec le Hg(II) OOP en échange intramoléculaire passant à travers l'anneau porphyrinique et le Tl(I) HAT en échange intermoléculaire (dynamique n°3). Nous proposons cette dynamique par analogie avec les complexes **4_{Hg}.PbOAc**⁹⁸ et **4_{Tl(III)}.Tl(I)**¹¹¹. En ajoutant de la DMAP au complexe **4_{Hg}.Tl(I)**, on pourra alors former le complexe **4(Hg-DMAP)₂** et les deux complexes homo-bimétalliques de Tl(I), **4.2Tl(I)** et **4Tl(I)₂** ce mélange ne présentera donc pas de dynamique d'ions métalliques. Maintenant si on expose ce mélange à la lumière indirecte du soleil, on devrait obtenir le complexe **4_{Tl(III)}.Tl(I)** fournissant un système à nouveau dynamique (dynamique n°4).¹²⁷

¹²⁷ Le Schéma 44 représente l'objectif que nous nous étions fixé avant de savoir que l'exposition solaire d'un complexe hétérobimétallique de Ti(II) pouvait aussi conduire à la photo-oxydation du Ti(II) . En effet, à l'époque nous avions formulé l'hypothèse selon laquelle l'espèce réactive serait le complexe 4Ti(II)_2 dans lequel les deux Ti(II) sont en coordination SAT.



3.1 Etudes de formation du complexe hétéro-bimétallique de Hg(II) et de Tl(I) avec la porphyrine 4

En général, le Hg(II) préfère être coordonné de façon bigonale, il conduit donc bien souvent à des complexes porphyriniques dinucléaires (rapport porphyrine/Hg(II) 1:2) ou à des complexes « sandwichs » (rapport porphyrine/Hg(II) 2:3), mais dans certaines conditions il est possible d'obtenir un complexe mononucléaire de Hg(II). Dans notre cas, il est possible de former un complexe mononucléaire de Hg(II) avec la porphyrine **4** en se plaçant dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1) en présence de 10 éq. de DIPEA. Dans ces conditions, le complexe 4_{Hg} est bien identifiable par spectroscopie RMN ^1H mais il n'est pas le seul à être produit, en effet, le complexe dinucléaire 4Hg_2 est également présent bien que minoritaire. Il est important de notifier que la présence de la DIPEA dans le milieu est essentielle à la formation du complexe mononucléaire. Effectivement en absence de base, l'ajout de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ sur la porphyrine **4** conduit spontanément à la formation du complexe dinucléaire 4Hg_2 et cela même en présence d'un seul équivalent de sels de Hg(II) conduisant ainsi à un mélange 1:1 de porphyrine base libre **4** et du complexe 4Hg_2 . On peut donc contrôler la nucléarité de nos complexes de mercure par la présence ou non de base dans le milieu.¹¹⁶

Un complexe hétéro-bimétallique de Tl(I) et de Hg(II) a pu être obtenu en ajoutant du TIOAc au complexe mononucléaire de mercure 4_{Hg} . Cette expérience a été suivie par spectroscopie RMN ^1H dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1) en présence de 10 éq. de DIPEA (Figure 96). Dans un premier temps 1 éq. de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ est ajouté à la porphyrine **4** afin d'obtenir le mélange des complexes mono- et dinucléaire de mercure, 4_{Hg} et 4Hg_2 respectivement, puis un titrage de ce mélange est effectué avec du TIOAc. Avec 1-2 éq. de TIOAc, l'équilibre est déjà totalement déplacé vers la formation du complexe hétéro-bimétallique de Hg(II)/Tl(I) dont la structure supposée est présentée dans la Figure 96, avec le Hg(II) en coordination OOP, lié à la porphyrine et au carbonyle du carboxylate porté par l'anse, et le Tl(I) en coordination HAT, lié à l'anse opposée et suspendu au-dessus de la porphyrine sans

interaction avec celle-ci.¹²⁸ Le complexe $4_{\text{Hg}}\cdot\text{Ti(I)}$ présente un spectre RMN ^1H caractéristique d'une symétrie C_2 pourtant se complexe est dissymétrique. Ceci s'explique par une dynamique rapide d'échange des ions métalliques entre les deux côtés de la porphyrine à l'échelle de la RMN. Le Hg(II) serait alors en échange intramoléculaire et le Ti(I) en échange intermoléculaire comme dans le complexe $4_{\text{Hg}}\cdot\text{PbOAc}$ ⁹⁸ apportant un nouvel exemple de mouvement balancier de Newton « défectueux ».

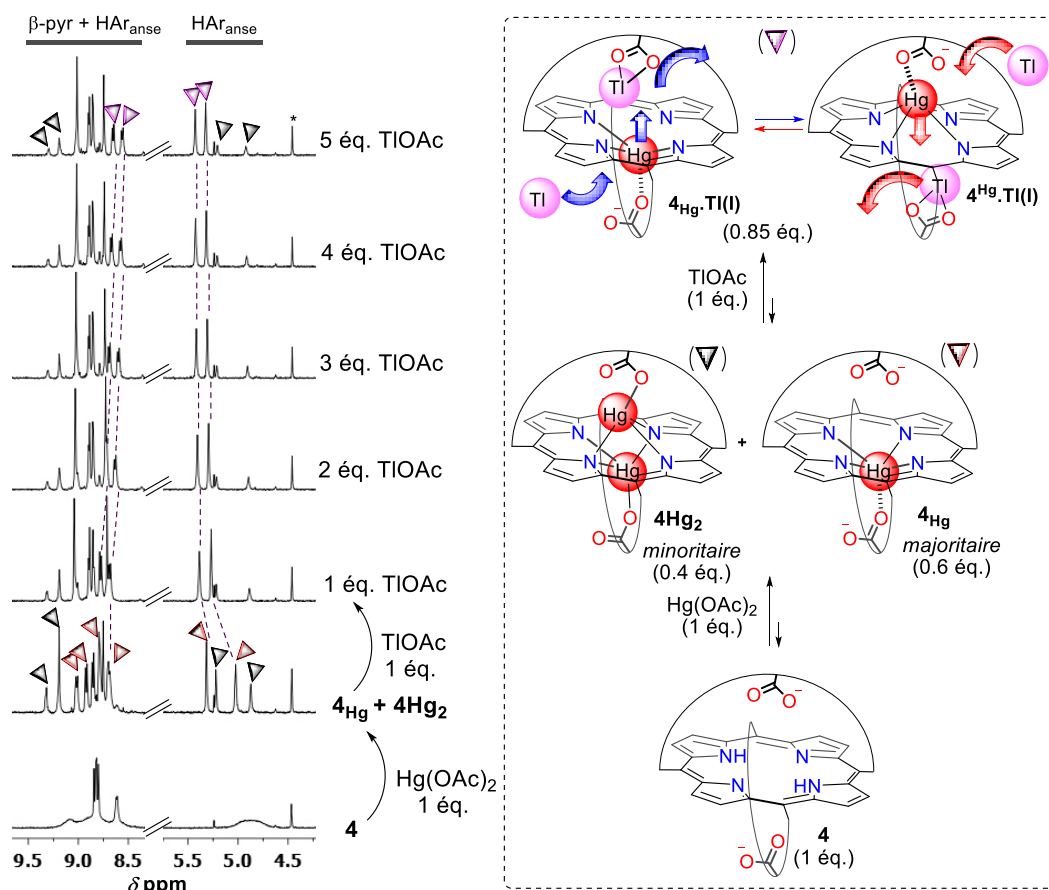


Figure 96. Formation du complexe hétéro-bimétallique $4_{\text{Hg}}\cdot\text{Ti(I)}$ suivie par spectroscopie RMN ^1H . Conditions : $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1), 10 éq de DIPEA (298 K, 500 MHz). * = impureté.

Une étude de formation du complexe hétéro-bimétallique Hg(II)/Ti(I) suivie par spectroscopie UV-visible a également été entreprise avec la porphyrine **4** (Figure 97). Dans un premier temps, 1 équivalent de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ est ajouté à la porphyrine **4** en solution dans le $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (9:1) en présence de 10 éq. de DIPEA, on observe alors la formation de deux bandes d'absorption, l'une à 429 nm et l'autre à 446 nm. La bande à 429 nm correspond à la porphyrine **4** base libre en équilibre avec le complexe mononucléaire de mercure 4_{Hg} , en effet le complexe mononucléaire $\text{Hg}(\text{p-CN})_4\text{-TPP}$ décrit dans le chapitre 1 possède une bande de Soret à 420 nm dans le CH_2Cl_2 .⁵⁶ La bande à 446 nm est attribuée au complexe dinucléaire de mercure 4_{Hg_2} également formé dans ces conditions, ceci est en accord avec le spectre UV-visible déjà décrit du complexe 4_{Hg_2} enregistré dans le CHCl_3 , sa bande de Soret étant à 448 nm.¹¹⁵ Puis lorsque l'on ajoute 1 éq., 2 éq. puis 5 éq. de TIOAc, en plus des deux bandes d'absorption déjà présentes une nouvelle bande apparaît à 465 nm. Finalement, la bande à 430 nm peut être attribuée au complexe 4_{Hg} ou au complexe $4_{\text{Hg}}\cdot\text{Ti(I)}$ avec le Hg(II) en

¹²⁸ Nous proposons cette structure en s'appuyant sur la structure RX du complexe dinucléaire $4_{\text{Ti(III)}}\cdot\text{Ti(I)}$ (Figure 82).

coordination OOP, lié à la porphyrine et le Tl(I) HAT lié uniquement à l'anse et non au cycle porphyrinique, la présence d'un ion métallique HAT n'affectant pas le spectre UV-visible du complexe bimétallique. La 2^{ème} bande à 464 nm est attribuée au complexe **4HgTl(I)** avec les deux ions métalliques liés à la porphyrine tous les deux en coordination SAT, en effet la présence de deux ions métalliques sur la porphyrine entraîne un effet bathochrome sur la bande de Soret par rapport au complexe dinucléaire de mercure (446 nm), par contre, par rapport au complexe dinucléaire de Tl(I), il y a un effet hypsochrome puisque sa bande de Soret est à 488 nm (cf. Figure 87).

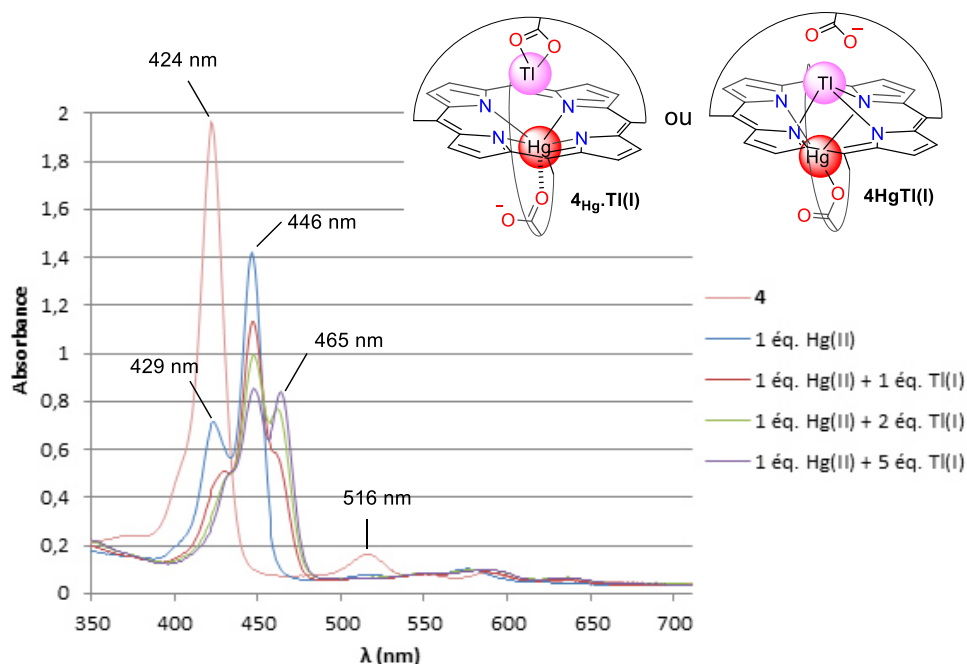


Figure 97. Titrage de la porphyrine **4** par du $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ puis du TlOAc suivi par spectroscopie UV-visible. Conditions : $C_0 = 8 \mu\text{M}$, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (9:1), 10 éq. de DIPEA.

Il est donc possible de former un complexe hétéro-bimétallique $\text{Hg}(\text{II})/\text{Tl}(\text{I})$ à l'échelle micro-molaire, cependant les spectres UV-visible nous montrent que la structure supposée suite au titrage réalisé par RMN ^1H (**4Hg·Tl(I)**) n'est pas celle qui est formée en réalité, on observe plutôt le complexe **4HgTl(I)** avec le $\text{Hg}(\text{II})$ et le $\text{Tl}(\text{I})$ tous deux liés à la porphyrine en coordination SAT. Ce résultat est différent de celui obtenu pour le complexe bimétallique à valence mixte **4Tl(III)·Tl(I)** dans lequel le $\text{Tl}(\text{I})$ est clairement en coordination HAT. La différence entre ces deux complexes repose sur la nature du deuxième ion métallique, en effet dans un cas on a le $\text{Tl}(\text{III})$ qui est en coordination OOP et qui pour le moment n'a jamais été décrit en coordination SAT, dans l'autre cas, nous avons le $\text{Hg}(\text{II})$ qui préfère être en coordination bigonale. Cette raison peut être la force motrice à l'origine de la formation du complexe **4HgTl(I)**.

3.2 Tentative d'évolution constitutionnelle du complexe hétéro-bimétallique **4HgTl(I)** en couplant l'ECD et le processus de photo-oxydation $\text{Tl}(\text{I}) \rightarrow \text{Tl}(\text{III})$

Le complexe hétéro-bimétallique **4HgTl(I)** a pu être obtenu, une expérience d'ECD a donc été réalisée par RMN ^1H avec ce dernier. Un excès de DMAP a été ajouté au complexe **4HgTl(I)** en solution dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1) en présence de 10 éq. de DIPEA, et le résultat de cette expérience est plus que surprenant (Figure 98). Tout d'abord l'ajout de DMAP dans la solution n'induit aucun changement du spectre RMN ^1H (Figure 98b), le complexe **4HgTl(I)** est donc thermodynamiquement

plus stable que le complexe $4(\text{Hg-DMAP})_2$ mais le fait que la DMAP ne se fixe pas sur un des deux ions métalliques du complexe 4HgTi(I) est quelque peu étonnant. En effet, la DMAP est connue pour se fixer sur les complexes de Hg(II) obtenus au laboratoire et cette coordination conduit dans la plupart des cas à une modification du spectre RMN ^1H des complexes. Mais le fait le plus marquant est la formation quantitative du complexe $4_{\text{Ti(III)}}\cdot\text{Ti(I)}$ en seulement 2h d'exposition à la lumière indirecte du soleil (Figure 98c), alors que pour le former à partir du mélange de complexes homo-bimétalliques de Ti(I) 4Ti(I)_2 et 4.2Ti(I) , environ 36h sont nécessaires.

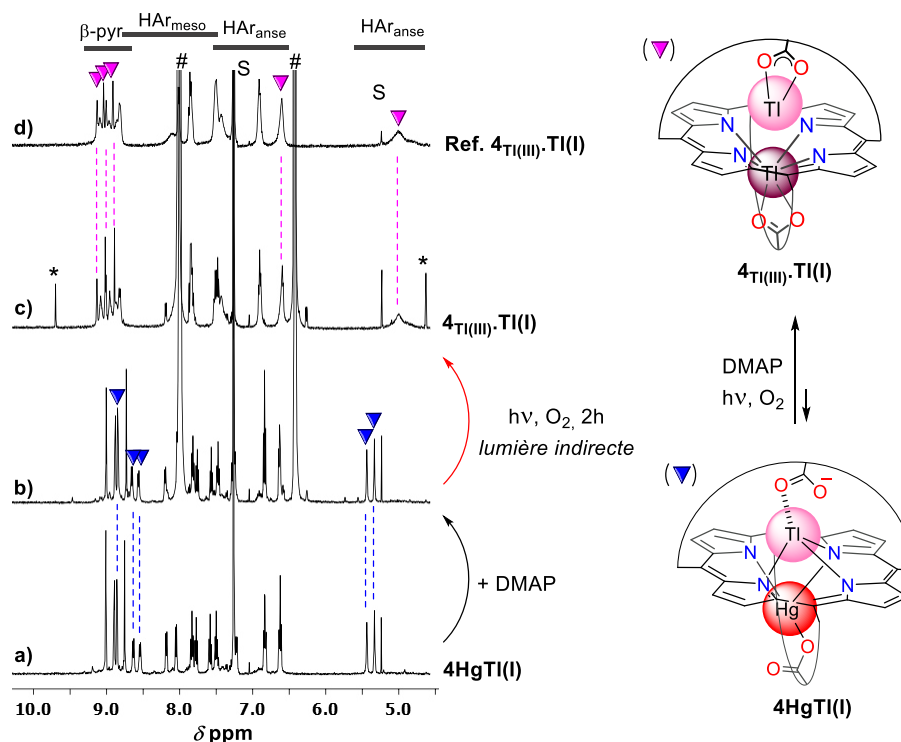


Figure 98. Tentative d'ECD du complexe 4HgTi(I) en ajoutant un excès de DMAP suivie par RMN ^1H . Conditions : $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1), 10 éq de DIPEA (298 K, 500 MHz). S = solvants, * = produits secondaires de la photo-oxydation, signaux de dégradation de la DIPEA, # = DMAP.

En effectuant, un suivi cinétique de ce phénomène par spectroscopie RMN ^1H , nous nous sommes aperçus que la lumière n'était pas nécessaire à l'oxydation du Ti(I) !!! Suite à cette découverte fortuite, nous avons effectué un grand nombre d'expériences à l'abri de la lumière pour essayer de le comprendre.

3.3 Etudes de la formation du complexe $4_{\text{Ti(III)}}\cdot\text{Ti(I)}$ par oxydo-réduction du Hg(II) et du Ti(I) en présence de DMAP

Tout d'abord, nous avons effectué une expérience d'évolution du complexe 4HgTi(I) à l'abri de la lumière et sans DMAP, dans ces conditions aucune oxydation du Ti(I) n'est observée au bout de 2h puisqu'il n'y a aucune modification du spectre RMN ^1H (Figure 99c), par contre en le laissant plus de 3 jours à l'abri de la lumière on observe une évolution vers la formation du complexe $4_{\text{Ti(III)}}\cdot\text{Ti(I)}$. Par contre lorsque de la DMAP est rajoutée dans le milieu, le complexe 4HgTi(I) disparaît au cours du temps et dans le même temps le complexe $4_{\text{Ti(III)}}\cdot\text{Ti(I)}$ apparaît et est obtenu quantitativement en environ 3h (Figure 99.d-h). La présence de DMAP dans le milieu accélère donc considérablement l'oxydation du Ti(I) en Ti(III) en absence de lumière.

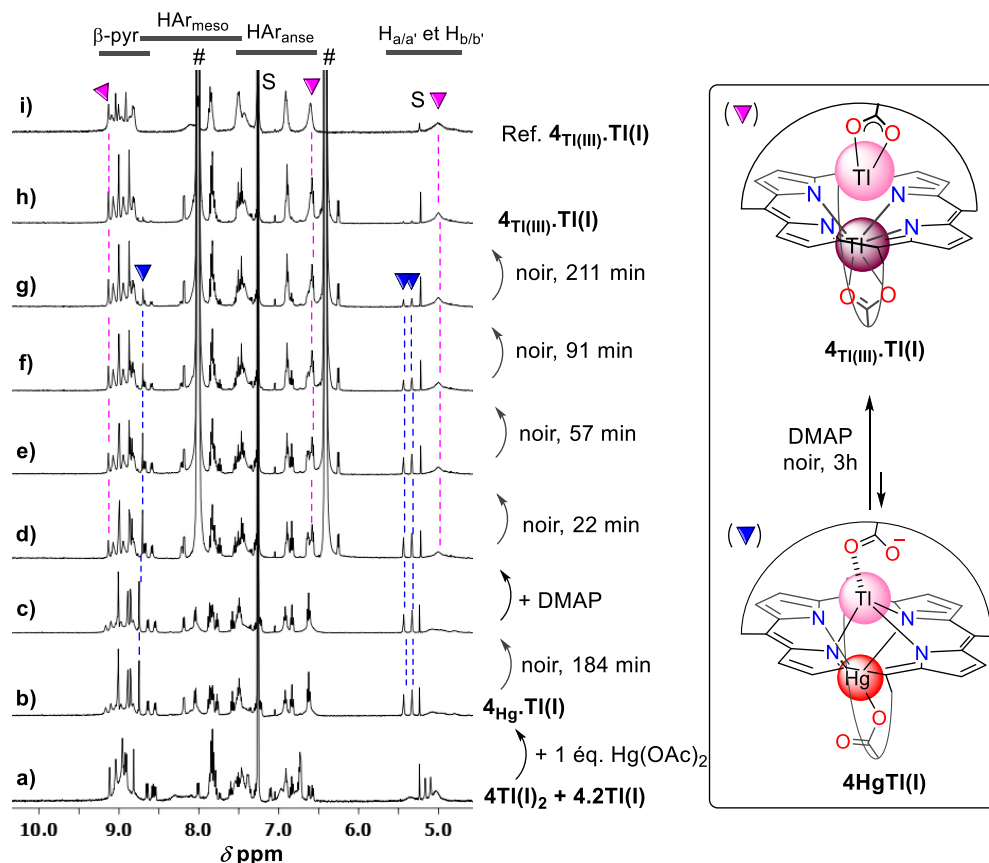


Figure 99. Formation du complexe 4-Tl(III).Tl(I) à partir du complexe 4HgTl(I) en absence (b-c) ou en présence de DMAP (d-h) et à l'abri de la lumière suivie par RMN ^1H . i) Spectre RMN ^1H de référence du complexe 4-Tl(III).Tl(I) obtenu en ajoutant 1.5 éq de Tl(OAc)_3 et 5 éq. de TlOAc à la porphyrine 4. Conditions : $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1), 10 éq de DIPEA (298 K, 500 MHz). S = solvants, # = DMAP.

Dans la littérature, aucun phénomène d'oxydation par le Hg(II) en présence de DMAP n'a été décrit. Mais c'est ce qu'il semble se produire ici, en effet, une expérience d'oxydation a été réalisée avec le complexe 4HgTl(I) en présence de DMAP, en absence de lumière mais aussi en absence de dioxygène dans le milieu. Dans ce cas-là, on obtient le même résultat qu'en présence de dioxygène, une formation quantitative du complexe 4-Tl(III).Tl(I) . On peut voir dans la Figure 100 qu'au bout d'environ 2h 88% du complexe est formé contre 93% en présence de dioxygène (barre bleue et barre rouge respectivement). Cette différence n'étant pas significative, on peut en conclure que le dioxygène ne joue aucun rôle dans le processus d'oxydoréduction. Ce processus est accéléré par la présence de DMAP mais même sans elle, l'oxydation du Tl(I) est obtenue, de plus aucun signe de dégradation de la DMAP n'est apparu, on peut donc dire que la DMAP sert de catalyseur mais n'est pas un réactif. Il ne reste donc plus que le Hg(II) qui puisse oxyder le Tl(I) en Tl(III) tout en se transformant en Hg(0) puisqu'un seul équivalent de Hg(II) suffit à produire 1 éq. de Tl(III) .

Nous avons alors supposé que la présence de DMAP ne déplacerait que très légèrement l'équilibre vers la formation du complexe $4(\text{Hg-DMAP})_2$ mais que celui-ci était instantanément consommé pour oxyder le Tl(I) en Tl(III) . Ceci pourrait expliquer que l'on ne voit pas cette espèce en RMN, car ce complexe serait l'espèce réactive.

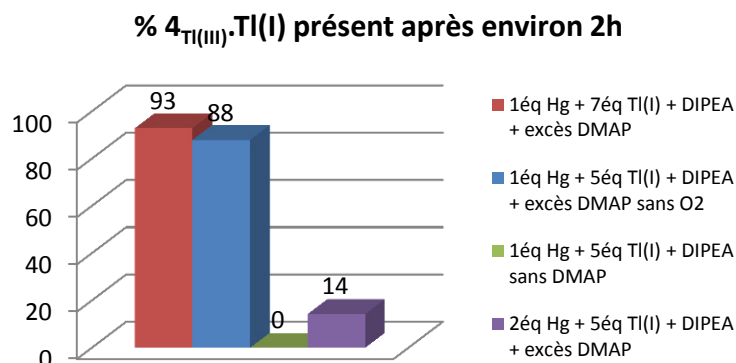


Figure 100. Pourcentages du complexe $4_{\text{Tl(III)}}\text{Tl(I)}$ présent en solution après environ 2 h d'évolution à l'abri de la lumière en fonction du nombre d'éq. de Hg(II), de la présence ou de l'absence de DMAP et de la présence ou de l'absence de dioxygène.

Pour appuyer cette hypothèse nous avons réalisé une expérience d'oxydoréduction en partant du complexe $4(\text{Hg-DMAP})_2$ auquel 5 éq. de TIOAc ont été ajoutés dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1) en présence de 10 éq. de DIPEA et en absence de lumière (Figure 101). Dans un premier temps, le complexe dinucléaire de mercure 4Hg_2 est formé en ajoutant 2 éq. de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ à la porphyrine **4** (Figure 101b), puis de la DMAP est ajoutée pour former quantitativement le complexe $4(\text{Hg-DMAP})_2$ (Figure 101c). Les signaux RMN de la DMAP sont blindés et élargis (7.55 et 6.29 ppm pour ce complexe contre 8.02 et 6.41 libre en solution), ceci prouve que la DMAP est bien fixée sur le complexe porphyrinique. L'ajout de 5 éq. de TIOAc sur $4(\text{Hg-DMAP})_2$ n'affecte pas du tout son spectre RMN ^1H (Figure 101d), le Tl(I) est donc uniquement en solution. Puis le mélange est laissé à l'abri de la lumière et son évolution est suivie par RMN ^1H (Figure 101.d-g). Le résultat de cette expérience est sans appel, seulement 14 % du complexe $4_{\text{Tl(III)}}\text{Tl(I)}$ est obtenu après environ 2h de réaction (Figure 100, barre violette). Non seulement l'hypothèse proposée a pu être écartée, mais ces expériences ont permis d'en soumettre une autre, l'oxydation du Tl(I) est plus rapide lorsqu'il est coordonné à la porphyrine.

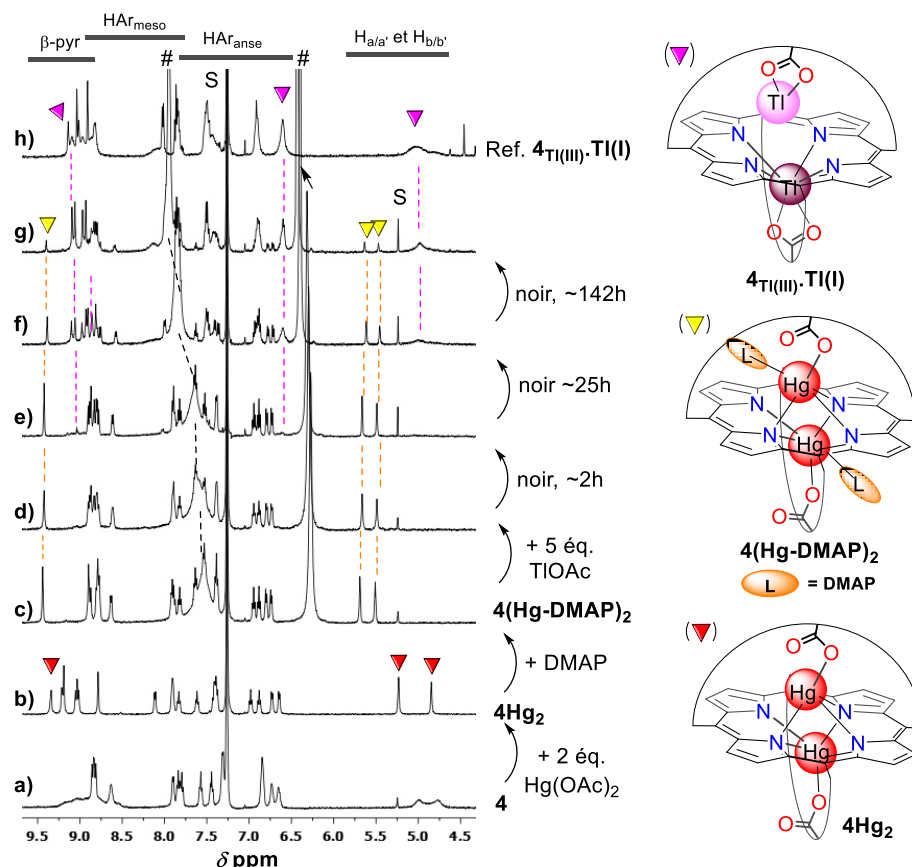


Figure 101. Expérience d'oxydoréduction avec le complexe $4(\text{Hg-DMAP})_2$ en présence de TIOAc suivie par RMN ^1H . Conditions : $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1), 10 éq de DIPEA, obscurité (298 K, 500 MHz). S = solvants, # = DMAP.

Dans le but de valider ou d'infirmer cette hypothèse, des expériences d'oxydo-réduction ont été effectuées avec la porphyrine mono-anse mono-acide **15** en absence de lumière, en faisant varier le nombre d'équivalents de $\text{Hg}(\text{II})$, de $\text{Tl}(\text{I})$, de DMAP, et en se plaçant également en absence de DMAP. Nous avons choisi de travailler avec cette porphyrine car dans le complexe mononucléaire 15^{Hg} , le Hg est OOP « interne » et coordonné au carbonyle du carboxylate de l'anse et cela ne devrait pas permettre au $\text{Tl}(\text{I})$ de se coordonner en mode HAT.¹²⁹ Mais étonnamment le complexe hétéro-bimétallique de mercure et de thallium a été obtenu. En effet, la formation et la structure du complexe $15\text{HgTl}(\text{I})$ (avec le $\text{Hg}(\text{II})$ et le $\text{Tl}(\text{I})$ tous deux en coordination SAT) ont été confirmées par des études de métallation suivies par spectroscopies UV-visible (Figure 102). L'ajout de 2 éq. de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ à la porphyrine **15** conduit à l'apparition d'une bande de Soret à 448 nm correspondant au complexe dinucléaire de mercure, puis l'ajout de 7 puis 15 éq. de TIOAc conduit à la disparition de la bande à 448 nm accompagnée de l'apparition d'une bande à 461 nm correspondant au complexe $15\text{HgTl}(\text{I})$ cette longueur d'onde est comparable à celle du complexe $4\text{HgTl}(\text{I})$.

¹²⁹ La structure complexe 15^{Hg} a été confirmée par des études réalisées antérieurement au laboratoire mais non publiées.

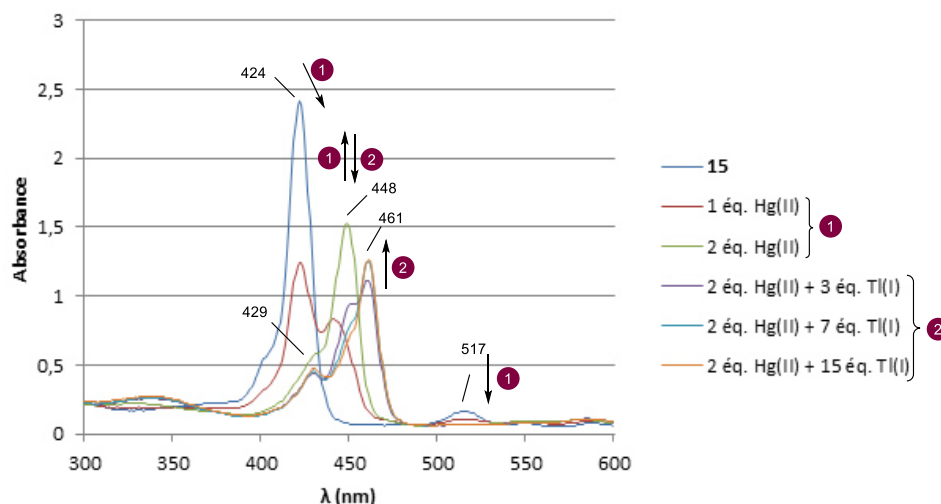


Figure 102. Formation du complexe 15HgTl(I) suivie par spectroscopie UV-visible. Conditions : $C_0 = 8 \mu\text{M}$, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (9:1), 10 éq. de DIPEA.

Ce complexe a également été caractérisé par RMN ^1H dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1) en présence de 10 éq. de DIPEA. Le complexe mononucléaire de Hg(II) 15^{Hg} est d'abord formé en ajoutant 1 éq. de Hg(OAc)_2 à la porphyrine base libre **15** (Figure 103b), puis le complexe hétérodinucléaire 15HgTl(I) est obtenu quantitativement et instantanément en ajoutant 1 éq. de TlOAc au complexe 15^{Hg} (Figure 103c). Ensuite une expérience d'oxydoréduction a été expérimentée avec ce complexe en présence de DMAP et en absence de lumière. Le processus d'oxydoréduction est accéléré par l'ajout de DMAP dans le milieu puisqu'en environ 2h le complexe $15^{\text{Tl(III)}}$ est déjà formé à 70% (Figure 103.d-g).

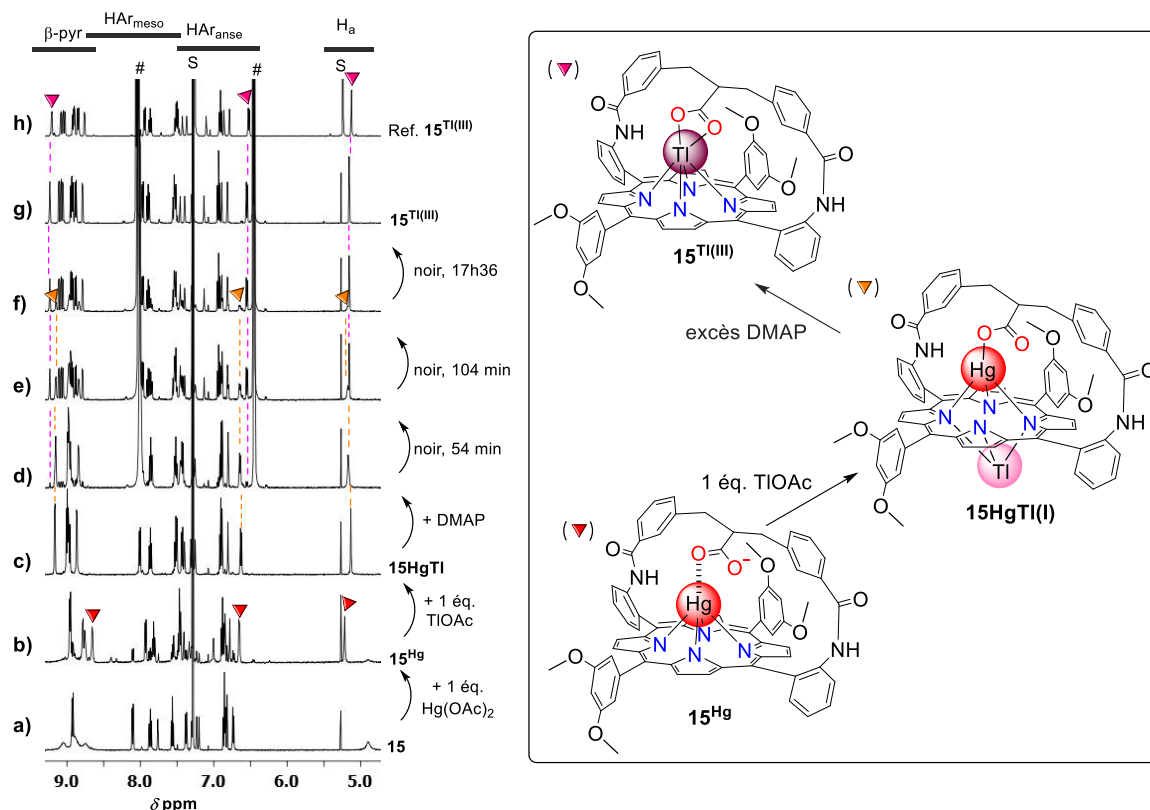


Figure 103. Expérience d'oxydoréduction avec le complexe 15HgTl(I) en présence de DMAP suivie par RMN ^1H . Conditions : $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1), 10 éq de DIPEA, obscurité (298 K, 500 MHz). S = solvants, # = DMAP.

Concernant la DMAP, sa présence accélère bien la formation de $15^{Tl(III)}$ par oxydoréduction puisqu'en son absence seul 11% de ce complexe est formé dans les mêmes conditions (Figure 104, barre rouge). De plus, une expérience d'oxydoréduction réalisée dans les mêmes conditions mais avec un défaut de DMAP (0,2 éq.) n'a montré que 5% de formation du complexe $15^{Tl(III)}$ (Figure 104, barre jaune). La DMAP n'est donc pas utilisée en quantité catalytique dans ce processus d'oxydoréduction mais bien en quantité au moins stœchiométrique. Cette dernière pourrait stabiliser un état de transition pouvant être un complexe $Hg(I)/Tl(II)$.

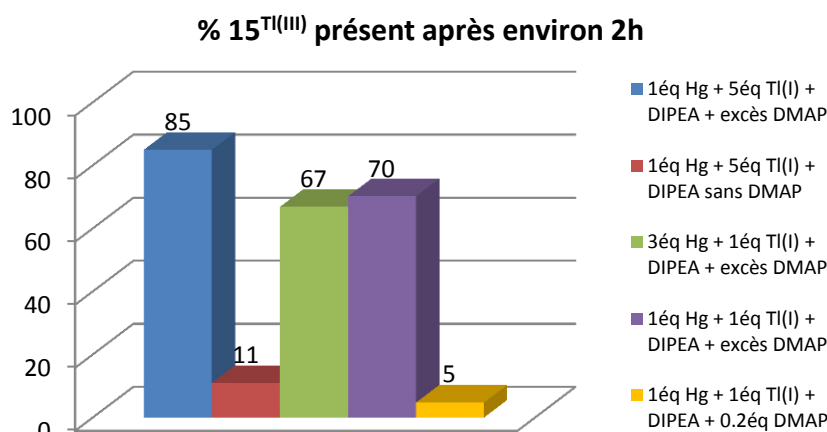


Figure 104. Pourcentages du complexe $15^{Tl(III)}$ présent en solution après environ 2 h d'évolution à l'abri de la lumière en fonction du nombre d'équivalents de $Hg(II)$, de $Tl(I)$ et de DMAP, et de la présence ou de l'absence de DMAP.

Dans le but de confirmer que la présence de $Tl(I)$ sur la porphyrine accélère le processus d'oxydoréduction, une expérience a été effectuée avec la porphyrine **15** en présence de 3 éq. de $Hg(OAc)_2$, d'1 éq. de $Tl(I)$ et d'un excès de DMAP dans le $CDCl_3/CD_3OD$ (9:1) en présence de 10 éq. de DIPEA. Dans ces conditions seul un complexe dinucléaire de $Hg(II)$ est formé avec probablement de la DMAP fixée sur un des $Hg(II)$ et le $Tl(I)$ reste en solution. Après 2h à l'abri de la lumière, 67% du complexe $15^{Tl(III)}$, ce chiffre est plus faible que lorsqu'un seul éq. de $Hg(II)$ est présent en solution et que le $Tl(I)$ est sur la porphyrine. Donc la présence du $Tl(I)$ sur la porphyrine n'est pas un prérequis au processus d'oxydo-réduction mais elle l'accélère (Figure 104, barre verte).

Un processus d'oxydo-réduction sans précédent a donc été mis en évidence avec des complexes hétéro-bimétalliques de $Hg(II)/Tl(I)$ formés avec la porphyrine bis-anse **4** et mono-anse **15**, **4HgTl(I)** et **15HgTl(I)**. Ce processus, ne nécessitant pas une excitation lumineuse, est accéléré par la présence de DMAP et la coordination du $Tl(I)$ à la porphyrine.

4 Formation de complexes hétéro-bimétalliques de thallium avec le cadmium, le bismuth et le plomb

Les complexes de $4_{Tl(III)}$, $4.2Tl(I)$, $4Tl(I)_2$ et le premier exemple de complexe dinucléaire de thallium à valence mixte, $4_{Tl(III)} \cdot Tl(I)$ ont pu être obtenus, de plus un processus sans précédent de photo-oxydation $Tl(I) \rightarrow Tl(III)$ a pu être mis en évidence. Par ailleurs, un phénomène d'oxydo-réduction a été observé avec les complexes hétéro-bimétalliques de mercure et de thallium, **4HgTl(I)** et **15HgTl(I)** pour conduire aux complexes $4_{Tl(III)} \cdot Tl(I)$ et $15^{Tl(III)}$ respectivement. Pour atteindre notre objectif de commutateur moléculaire, l'étape suivante est la formation de complexes hétéro-bimétalliques de thallium particulièrement avec les ions métalliques de bismuth, de plomb et de

cadmium, car ils sont capables à la fois d'adopter le mode de coordination OOP et HAT au sein des porphyrines à anse(s).

4.1 Accès aux complexes hétéro-bimétalliques de Tl(III)

Des études de complexation ont été réalisées et suivies par RMN ^1H afin de former les complexes hétéro-bimétalliques de Tl(III), avec du Cd(II), du Bi(III) et du Pb(II). Les tests de formation des complexes hétéro-bimétalliques Tl(III)/Cd(II) et Tl(III)/Bi(III) ont été réalisés en ajoutant du Tl(OAc) $_3$ aux complexes mononucléaires **4**_{Cd} et **4**_{Bi} respectivement. Ces complexes hétéro-bimétalliques de Tl(III) n'ont pu être obtenus que ce soit en absence ou en présence de DIPEA, dans le DMSO- d_6 ou dans le CDCl $_3$ /CD $_3$ OD (9:1), et quel que soit l'ordre d'introduction des deux ions métalliques. Deux des études de complexation sont présentées dans la Figure 105. Le complexe **4**_{Bi} est pré-synthétisé selon le protocole décrit dans le Chapitre 2.2.1.4, son spectre RMN ^1H est caractéristique d'une espèce dissymétrique puisque les protons H_{a/a'} et H_{b/b'} sont représentés par 4 singulets bien définis (Figure 105.1a). En effet, le Bi(III) possède un rayon ionique trop élevé pour passer au travers du cercle porphyrinique, il reste donc sur une seule face de la porphyrine.

Dans le but de former un complexe hétéro-bimétallique Tl(III)/Bi(III), on part du complexe **4**_{Bi} auquel on ajoute du Tl(OAc) $_3$ dans le DMSO- d_6 en absence de DIPEA. Ce que l'on peut observer dès l'ajout de 0.25 éq. Tl(III), c'est une transmetallation Bi→Tl(III), avec une formation du complexe **4**_{Tl(III)} ainsi que du complexe dinucléaire **4**_{Bi}·**Bi(OAc)** $_2$ ¹³⁰ formé à partir du relargage du Bi(III) dans le milieu (Figure 105.1b). Lorsque l'on ajoute 1 éq. de Tl(OAc) $_3$, il y a 100% de **4**_{Tl(III)} formé (Figure 105.1d).

De même, pour le test de formation du complexe hétéro-bimétallique Tl(III)/Cd(II) on part du complexe **4**_{Cd} formé en ajoutant 1 éq. de Cd(OAc) $_2$ à la porphyrine **4** en solution dans le CDCl $_3$ /CD $_3$ OD (9:1) en présence de 10 éq. de DIPEA. On peut voir que le profil RMN ^1H du complexe **4**_{Cd} est de type C $_2$ -symétrique dans le CDCl $_3$ /CD $_3$ OD (9:1) en présence de DIPEA, les quatre protons H_{a/a'} et H_{b/b'} ne donnent que deux singulets intégrant chacun pour 2H (Figure 105.2b). Ceci est dû à l'équilibre intramoléculaire existant entre les deux formes dégénérées du complexe **4**_{Cd} grâce au passage du Cd(II) d'une face à l'autre de la porphyrine en passant à travers cette dernière.⁹⁶ En ajoutant du Tl(OAc) $_3$ au complexe **4**_{Cd}, on voit apparaître dans un premier temps un mélange du complexe dinucléaire de Cd(II) **4**_{Cd}·**CdOAc** et de **4**_{Tl(III)} pour 0.5 éq. de Tl(OAc) $_3$ (Figure 105.2c), puis pour 1 éq. l'équilibre est totalement déplacé vers la formation du complexe **4**_{Tl(III)} (Figure 105.2d).¹³¹

¹³⁰ Le complexe **4**_{Bi}·**Bi(OAc)** $_2$ a été identifié grâce aux analyses des spectres RMN ^1H décrites dans la publication du groupe *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 16017.

¹³¹ Le complexe **4**_{Cd}·**CdOAc** a été identifié grâce aux analyses des spectres RMN ^1H décrites dans la publication du groupe *Eur. Chem. J.* **2013**, 19, 13376.

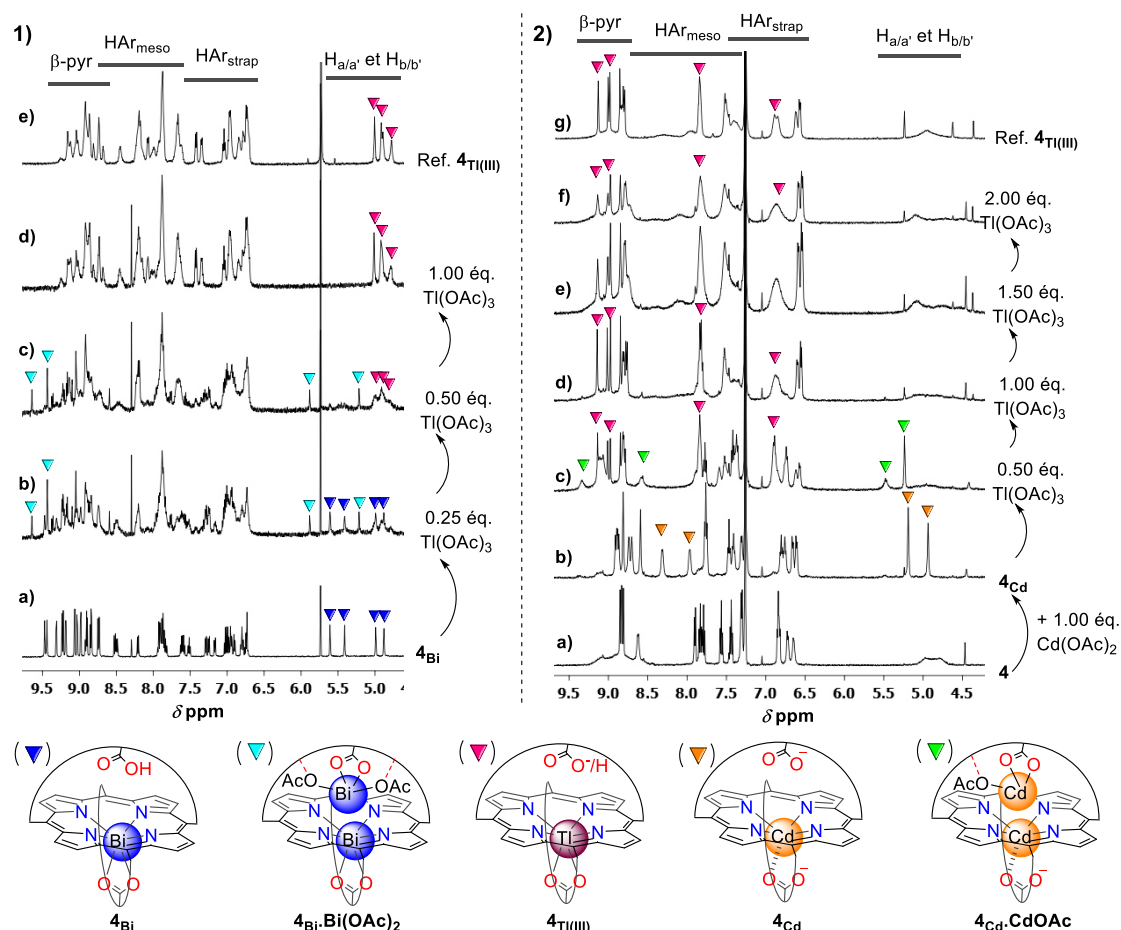


Figure 105. Tests de formation des complexes hétéro-bimétalliques de $\text{TI(III)}/\text{Bi(III)}$ et $\text{TI(III)}/\text{Cd(II)}$ suivis par spectroscopie RMN ^1H (500 MHz, 298 K). 1) (a) Spectre RMN ^1H de 4_{Bi} pré-synthétisé (b-d) Titrage du complexe 4_{Bi} par du $\text{TI}(\text{OAc})_3$ dans le $\text{DMSO}-d_6$ en absence de DIPEA ; (e) Spectre RMN ^1H de référence de $4_{\text{TI(III)}}$ obtenu en ajoutant 1.5 éq. de $\text{TI}(\text{OAc})_3$ à la porphyrine 4. 2) (b) Spectre RMN ^1H de 4_{Cd} obtenu en ajoutant 1 éq. de $\text{Cd}(\text{OAc})_2$ à la porphyrine 4 ; (c-f) Titrage du complexe par du $\text{TI}(\text{OAc})_3$ dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1) en présence de 10 éq. de DIPEA. (g) Spectre RMN ^1H de référence de $4_{\text{TI(III)}}$ obtenu en ajoutant 1.5 éq. de $\text{TI}(\text{OAc})_3$ à la porphyrine 4.

Ces résultats sont étonnants, d'autant plus pour la formation du complexe hétéro-bimétallique $\text{TI(III)}/\text{Cd(II)}$. En effet, le Cd(II) possède un plus petit rayon ionique que le Bi(III) (0.78 Å pour 4 liaisons de coordination et 1.03 Å pour 6 liaisons respectivement), le Cd(II) HAT serait donc plus probable que le Bi(III) HAT au-dessus d'un TI(III) OOP. La structure RX du complexe mononucléaire 4_{Cd} a déjà été décrite et le Cd(II) ne ressort que de 0.856 Å du plan moyen de la porphyrine⁹⁶ et pourtant le complexe homo-bimétallique $4_{\text{Cd}}\cdot\text{CdOAc}$ a pu être formé. Alors que dans la structure RX du complexe $4_{\text{TI(III)}}$ on peut voir que le TI(III) ressort de 0.914 Å, on pourrait donc supposer que cette sortie du plan serait suffisante pour que le Cd(II) puisse se lier à l'anse en coordination HAT au-dessus du TI(III) en coordination OOP, mais ce n'est pas le cas en pratique.

Par contre, la sortie du plan de la porphyrine du TI(III) est suffisante pour que le Pb(II) puisse se situer au-dessus de la porphyrine en coordination HAT. Effectivement, le complexe $4_{\text{TI(III)}}\cdot\text{PbOAc}$ a pu être formé avec succès en ajoutant 3 éq. de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ au complexe $4_{\text{TI(III)}}$ en solution dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1) (Figure 106). On peut voir que dans ce complexe les protons β -pyrroliques couplent avec le TI(III) avec une $^4J_{\text{TI-H}}$ d'environ 65 Hz, prouvant que le TI(III) est bien inséré dans la porphyrine. Au niveau du signal des ions AcO^- libres en solution, lorsque l'on ajoute du $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ sur le complexe $4_{\text{TI(III)}}$, on peut observer un blindage accompagné d'un élargissement de ce signal. Ce dernier est en réalité un signal moyenné entre le signal des AcO^- libres en solution et un ion AcO^- lié dont le signal est blindé (entre 0 et 0.5 ppm) et faisant partie de la nouvelle espèce formée. Tout ceci

démontre la formation du complexe hétéro-dinucléaire $4_{\text{Ti(III)}}\cdot\text{PbOAc}$ avec le Ti(III) OOP et le Pb(II) HAT. Notons que 3 éq. de Pb(OAc)_2 sont nécessaires pour former ce complexe alors que pour les complexes $4_{\text{Pb}}\cdot\text{PbOAc}$,⁹⁵ $4_{\text{Hg}}\cdot\text{PbOAc}$ ⁹⁹ et $4_{\text{Cd}}\cdot\text{PbOAc}$ ⁹⁹ 1 seul équivalent suffit, cela montre la difficulté d'obtenir un métal HAT au-dessus d'un Ti(III) OOP et peut expliquer pourquoi un Cd(II), un Bi(III) ou même un Ti(III) HAT n'a jamais été observé.

Le complexe $4_{\text{Ti(III)}}\cdot\text{PbOAc}$ présente une dynamique en solution, en effet il possède deux états dégénérés en équilibre et ceci a été confirmé par une expérience RMN 2D ROESY. Deux échanges différents ont lieu, le Ti(III) est en échange intramoléculaire comme dans le complexe $4_{\text{Ti(III)}}\cdot\text{PbOAc}$,¹¹¹ le Pb(II) est quant à lui, en équilibre intermoléculaire entre l'anse et la solution. Cette dynamique est donc un nouvel exemple de mouvement en balancier de Newton « défectueux ».

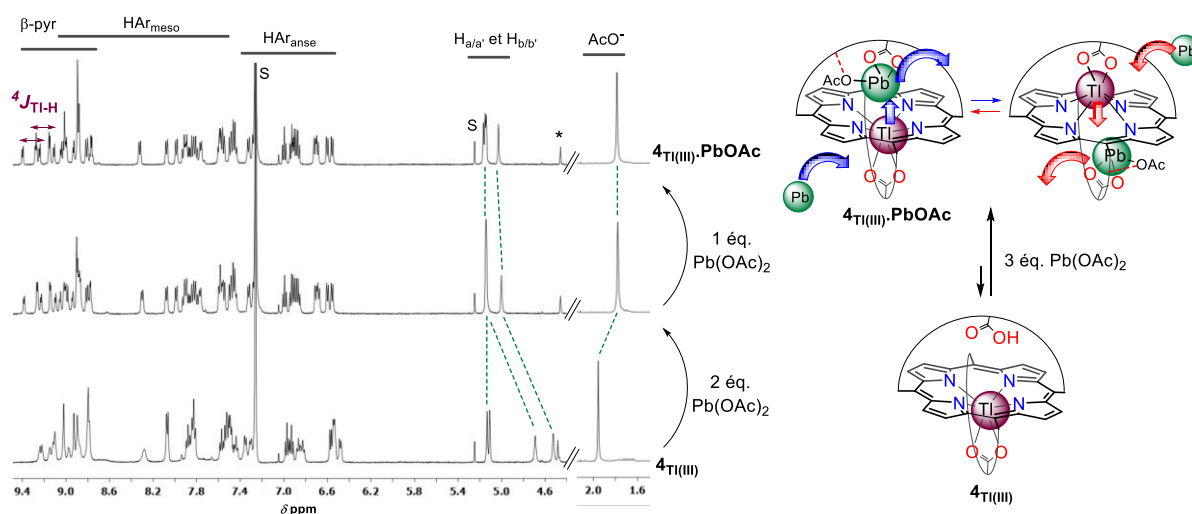


Figure 106. Formation du complexe $4_{\text{Ti(III)}}\cdot\text{PbOAc}$ suivie par spectroscopie RMN ^1H en ajoutant du Pb(OAc)_2 au complexe $4_{\text{Ti(III)}}$. Conditions : $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1), (298 K, 500 MHz). S = solvants, * = impureté.

Les études de coordination du Ti(III) avec la porphyrine **4** nous ont donc permis de former un complexe hétéro-bimétallique de Ti(III)/Pb(II) avec le Ti(III) en coordination OOP et le Pb(II) en coordination HAT

4.2 Accès aux complexes hétéro-bimétalliques de Ti(I)

Des expériences de formation des complexes hétéro-bimétalliques de Pb(II)/Ti(I), Bi(III)/Ti(I) et Cd(II)/Ti(I) ont été entreprises et suivies par RMN ^1H . La formation de ces 3 complexes a pu être confirmée par RMN ^1H , la structure supposée des complexes $4_{\text{Bi}}\cdot\text{Ti(I)}$, $4_{\text{Cd}}\cdot\text{Ti(I)}$, et $4_{\text{Pb}}\cdot\text{Ti(I)}$ est présentée dans la Figure 107 en s'appuyant sur la structure RX du complexe $4_{\text{Ti(III)}}\cdot\text{Ti(I)}$ (cf. Figure 82). Dans le cas du complexe Bi(III)/Ti(I), une structure dans laquelle les deux ions métalliques seraient coordonnés à la porphyrine est peu probable le Bi(III) étant trivalent, contrairement aux deux autres complexes vu que le Pb(II) et le Cd(II) sont tous deux divalents. Mais en absence de structure RX et d'analyses par spectroscopie UV-visible nous ne pouvons ni affirmer ni exclure la formation des complexes $4_{\text{CdTi(I)}}$ et $4_{\text{PbTi(I)}}$ avec les deux ions métalliques en coordination SAT.¹³²

¹³² Après le dépôt du manuscrit des analyses par spectroscopie UV-visible ont été effectuées et elles tendent à démontrer que le mode de coordination des ions métalliques au sein des complexes hétérobimétalliques Cd(II)/Ti(I) et Pb(II)/Ti(I) est SAT.

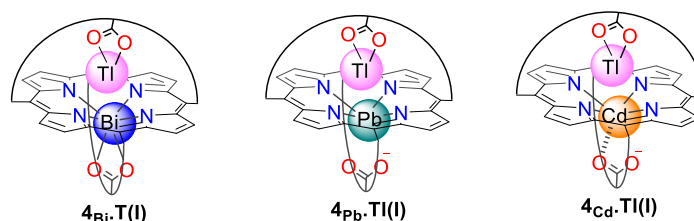


Figure 107. Structures supposées des complexes hétéro-bimétalliques de Tl(I) obtenus avec le Bi(III), le Pb(II) et le Cd(II)

Les complexes $4_{Bi} \cdot Tl(I)$ et $4_{Cd} \cdot Tl(I)$ sont obtenus par une même méthode, en ajoutant 5 éq. et 3 éq. de TIOAc aux complexes mononucléaire 4_{Bi} et 4_{Cd} respectivement (Figure 108). L'ajout de TIOAc au complexe 4_{Bi} en solution dans le $CDCl_3/CD_3OD$ (9:1) en absence de DIPEA provoque une nette modification du spectre témoignant de la formation d'une nouvelle espèce de spectre dissymétrique (Figure 108b-c). On peut voir que deux des 4 signaux des protons $H_{a/a'}$ et $H_{b/b'}$ sont beaucoup plus affectés (les plus blindés à 4.50 et 4.93 ppm), en effet ils subissent un déblindage de 0.4 ppm chacun. Ces deux signaux pourraient correspondre aux protons H_a et H_b de l'anse inoccupée du complexe 4_{Bi} qui se déblinderaient au fur et à mesure de l'ajout de TIOAc, ceci serait en accord avec la formation du complexe $4_{Bi} \cdot Tl(I)$ avec le Bi(III) en coordination OOP et le Tl(I) lié à l'anse en coordination HAT.

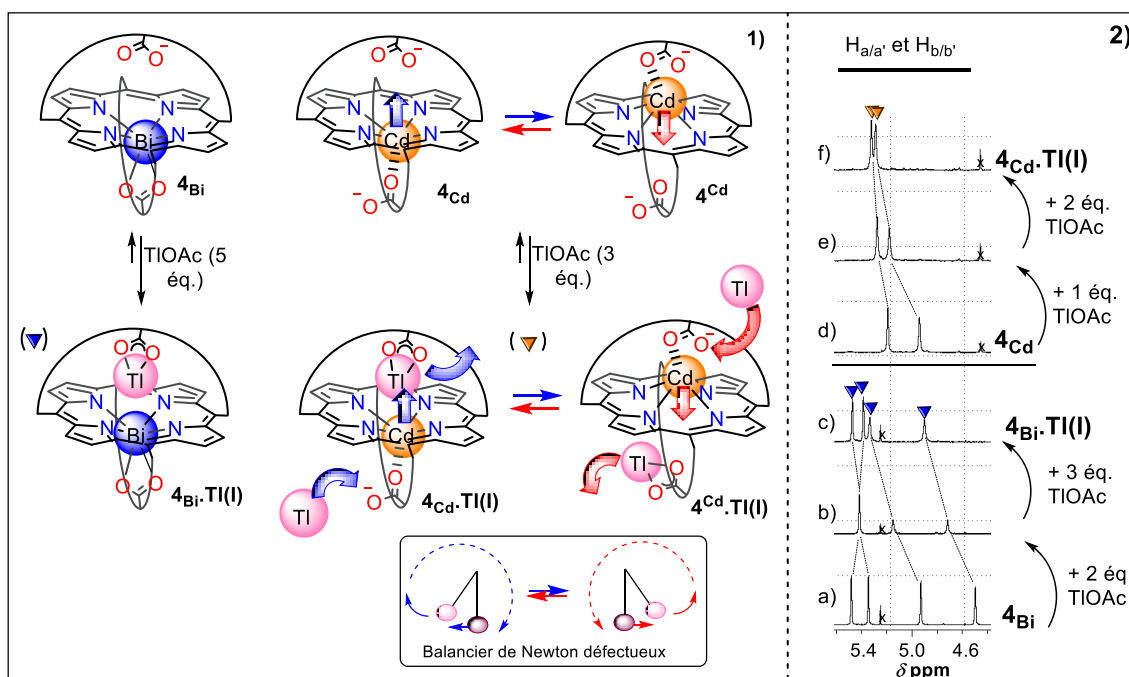


Figure 108. 1) Formation des complexes $4_{Bi} \cdot Tl(I)$ et $4_{Cd} \cdot Tl(I)$. 2) Zoom sur la zone des protons $H_{a/a'}$ et $H_{b/b'}$ (a-c) Titrage de 4_{Bi} par du TIOAc suivi par spectroscopie RMN 1H dans le $CDCl_3/CD_3OD$ (9:1) en absence de DIPEA (d-f) Titrage de 4_{Cd} par du TIOAc suivi par spectroscopie RMN 1H dans le $CDCl_3/CD_3OD$ (9:1) en présence de 10 éq. de DIPEA. Conditions : 298 K, 500 MHz.

Le complexe $4_{Cd} \cdot Tl(I)$ est formé en ajoutant 3 éq. de TIOAc au complexe 4_{Cd} en solution dans le $CDCl_3/CD_3OD$ (9:1) en présence de DIPEA. Son spectre RMN 1H est caractéristique d'une espèce C_2 -symétrique, tout comme dans le complexe 4_{Cd} , puisque les protons $H_{a/a'}$ et $H_{b/b'}$ sont représentés par deux singulets intégrant pour 2H et cela indique une équivalence des deux anses du ligand porphyrinique. Il y a donc une dynamique des ions métalliques semblable à celle du complexe $4_{Tl(III)} \cdot Tl(I)$,¹¹¹ le Cd(II) est en échange intramoléculaire entre les deux faces de la porphyrine et le Tl(I) est en échange intermoléculaire conduisant à un équilibre rapide entre les deux formes dégénérées du complexe $4_{Cd} \cdot Tl(I)$. Le complexe hétéro-binucléaire de thallium et de cadmium formé est donc un nouvel exemple de balancier de Newton « défectueux » (Figure 108.1).

La formation du complexe $4_{\text{pb}}\cdot\text{Ti(I)}$ a été tentée dans les mêmes conditions que pour les deux précédents complexes, c'est-à-dire en partant du complexe de plomb puis en ajoutant du TIOAc jusqu'à ce que l'équilibre soit totalement déplacé. Mais avec la porphyrine **4**, il n'a jamais été possible de former un complexe mononucléaire de plomb, en effet quelles que soient les conditions, le résultat est toujours la formation d'un complexe dinucléaire de plomb et en présence d'ions AcO^- on obtient le complexe $4_{\text{pb}}\cdot\text{PbOAc}$ ⁹⁵. Un seul équivalent de Pb(OAc)_2 est donc ajouté à la porphyrine **4** en solution dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1) en présence de DIPEA, dans le but d'obtenir un mélange de **4** et de $4_{\text{pb}}\cdot\text{PbOAc}$ en rapport 1:1 (Figure 109b). Puis on ajoute du TIOAc à ce mélange, on observe alors une formation partielle d'une nouvelle espèce supposée être le complexe $4_{\text{pb}}\cdot\text{Ti(I)}$ mais, même en très large excès, l'équilibre n'est jamais totalement déplacé vers ce dernier, le complexe $4_{\text{pb}}\cdot\text{PbOAc}$ ¹³³ étant toujours présent (Figure 109c-e). La difficulté réside donc dans l'étape de transmetalation du métal HAT, autrement dit l'échange du PbOAc par un ion métallique de Ti(I) . En effet, le Pb(II) accompagné d'un contre-ion acétate est le meilleur métal HAT observé dans la porphyrine **4**, il conduit à des complexes bimétalliques avec la majorité des ions métalliques utilisés au laboratoire formant aussi bien un complexe homo-bimétallique ($4_{\text{pb}}\cdot\text{PbOAc}$) que des complexes hétéro-bimétalliques ($4_{\text{Bi}}\cdot\text{PbOAc}$,⁹⁵ $4_{\text{Hg}}\cdot\text{PbOAc}$,⁹⁹ $4_{\text{Cd}}\cdot\text{PbOAc}$,⁹⁹ et tout dernièrement $4_{\text{Ti(III)}}\cdot\text{PbOAc}$). Il faut donc éviter d'avoir des ions acétate dans le milieu pour espérer avoir une meilleure affinité du carboxylate de l'anse pour le Ti(I) .

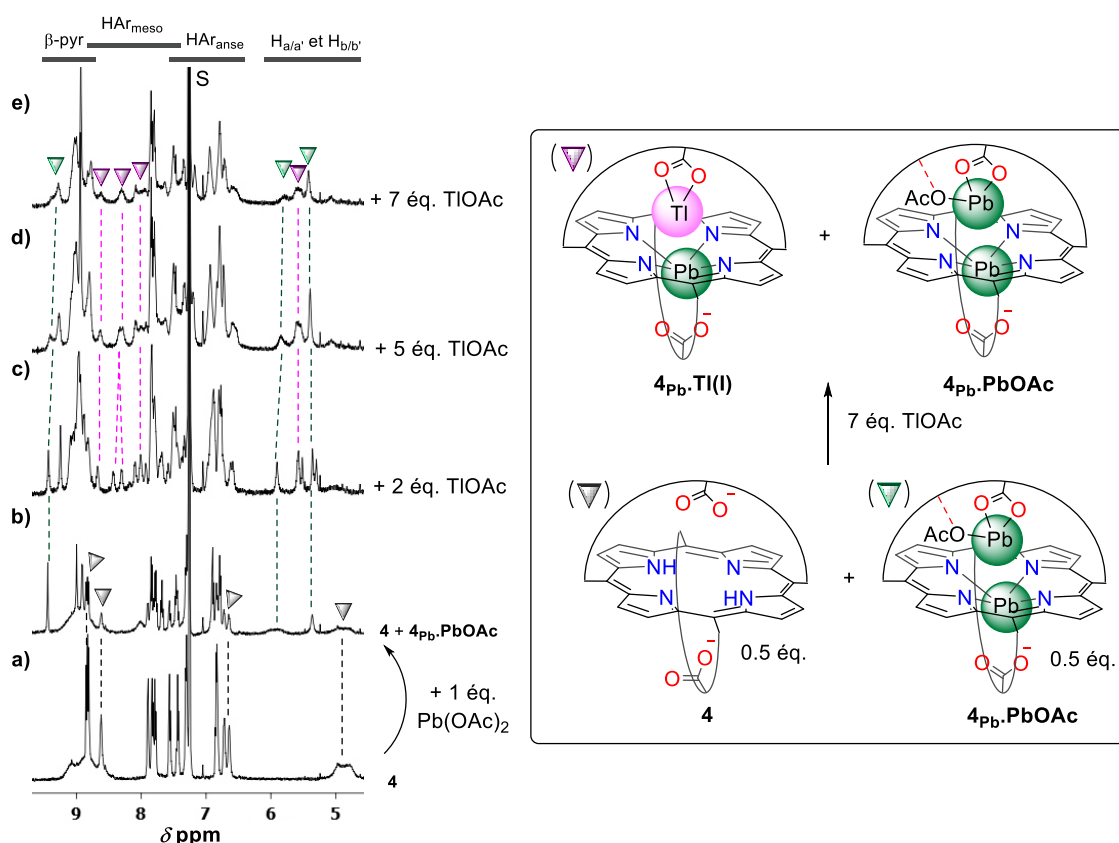


Figure 109. Test de formation du complexe hétéro-bimétallique $4_{\text{pb}}\cdot\text{Ti(I)}$ suivi par RMN ^1H à partir d'un mélange 1:1 de la porphyrine **4** et du complexe $4_{\text{pb}}\cdot\text{PbOAc}$. Conditions : $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1), 10 éq. DIPEA, 500 MHz, 298 K.

¹³³ Le complexe $4_{\text{pb}}\cdot\text{PbOAc}$ a été identifié grâce aux analyses RMN ^1H décrites dans la publication du groupe J. Am. Chem. Soc., **2012**, 134, 16017.

Une autre stratégie a donc été envisagée, elle consiste à former le complexe dinucléaire de Pb(II) en absence d'ions AcO^- , on obtient alors le complexe **4Pb₂**.¹³⁴ Afin de ne pas avoir d'excès de Pb(II) dans le milieu final, on se place dans un rapport 1:1 de la porphyrine **4** et du complexe dinucléaire **4Pb₂**. En ajoutant 3-4 éq. de TIOTf à ce mélange en solution dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1) en présence de DIPEA, on obtient alors quantitativement une nouvelle espèce différente de la base libre et du complexe dinucléaire de Ti(I) **4Ti(I)**₂ (Figure 110f). On peut voir le complexe dinucléaire **4Pb₂** disparaître au fur et à mesure des ajouts de TIOTf (Figure 110a-c), avec 2 éq. il a presque totalement disparu de la solution. Le nouveau complexe formé présente un spectre RMN ¹H caractéristique d'une espèce dissymétrique avec 4 singulets pour les protons $\text{H}_{a/a'}$ et $\text{H}_{b/b'}$ (1 singulet à 5.64 ppm et 3 singulets superposés à 5.58 ppm), témoignant de la non-équivalence des deux anses de la porphyrine (Figure 110f). Ceci est en accord avec un complexe dinucléaire comprenant deux ions métalliques de nature différente situés de part et d'autre de la porphyrine. On peut donc affirmer qu'un complexe hétéro-bimétallique de Pb/Ti(I) a été formé et nous supposons que le Pb(II) est en coordination OOP et le Ti(I) HAT, nous le noterons donc **4_{Pb}.Ti(I)** mais ceci reste à confirmer par des études de spectroscopie UV-visible (Figure 110).

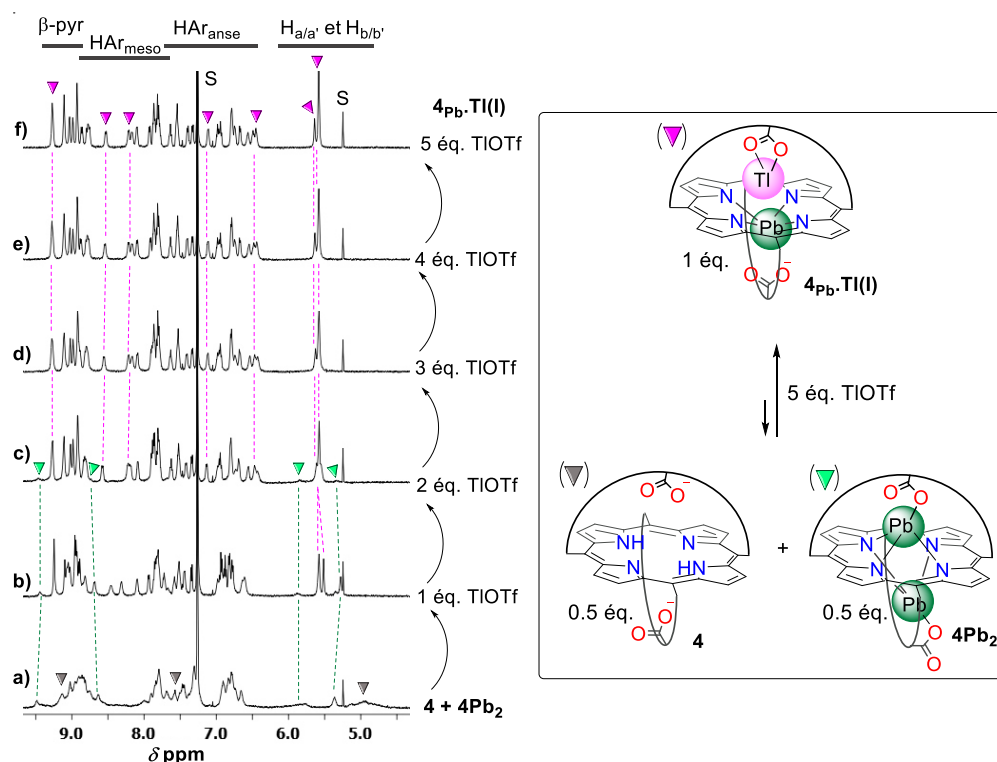


Figure 110. Formation de **4_{Pb}.Ti(I)** par titrage d'un mélange 1:1 de la porphyrine **4** et de **4Pb₂** par du TIOTf suivie par spectroscopie RMN ¹H. Conditions : $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1), 10 éq. de DIPEA (298 K, 500 MHz). a) Mélange de la porphyrine **4** et du complexe **4Pb₂** en rapport 1:1. (b-f) Titrage du mélange de **4** et **4Pb₂** par du TIOTf. S = solvants.

Cette deuxième stratégie a été payante, en absence d'ions AcO^- dans le milieu l'anse de la porphyrine **4** a plus d'affinité pour le Ti(I) monovalent et donc *a priori* HAT, que pour le Pb(II) divalent, lié au carboxylate et à la porphyrine. Nous avons donc réalisé indépendamment et avec succès les deux états du « commutateur » moléculaire visé avec les métaux dans la bonne figuration : d'un côté le complexe **4_{Ti(III)}.PbOAc** (Ti(III) OOP et Pb HAT) et de l'autre **4_{Pb}.Ti(I)** (Ti(I) HAT et Pb OOP).

¹³⁴ Ce dernier a pu être synthétisé au préalable en ajoutant 5 éq de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ dans le CHCl_3 puis purifié par précipitations successives dans l'eau distillée puis dans du pentane.

4.3 Photo-oxydation des complexes hétéro-bimétalliques de Tl(I) : $4_{\text{Cd}}\cdot\text{Tl(I)}$ et $4_{\text{Bi}}\cdot\text{Tl(I)}$ et tentative du passage de $4_{\text{Pb}}\cdot\text{Tl(I)}$ à $4_{\text{Tl(III)}}\cdot\text{PbOAc}$

Des tests de photo-oxydation ont été entrepris avec les complexes $4_{\text{Cd}}\cdot\text{Tl(I)}$ et $4_{\text{Bi}}\cdot\text{Tl(I)}$ en les exposant à la lumière indirecte du soleil en présence de dioxygène dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1) en présence de DIPEA. Dans les deux cas du Tl(III) est bien produit mais on a deux cas de figure bien différents. La Figure 111 présente l'évolution du complexe $4_{\text{Bi}}\cdot\text{Tl(I)}$ suite à une exposition à la lumière indirecte du soleil pendant environ 46h, on peut voir qu'au bout de 28h, le complexe $4_{\text{Tl(III)}}$ est présent en mélange avec le complexe $4_{\text{Bi}}\cdot\text{Tl(I)}$ dans un rapport environ 1:1 (Figure 111.c). Après 48h d'exposition, il n'y a toujours pas 100 % de formation du complexe $4_{\text{Tl(III)}}$, celui-ci est en présence du complexe mononucléaire de bismuth 4_{Bi} , et pourtant les signaux caractéristiques de la formation de Tl(III) (4.6 et 9.7 ppm) sont bien intenses témoignant de la totale transformation du Tl(I) en Tl(III). Nous pouvons formuler plusieurs hypothèses pour expliquer que la formation de $4_{\text{Tl(III)}}$ ne soit pas complète, une partie du Tl(III) produit est sous une forme qui ne peut métalliser la porphyrine et précipite ou la transmetallation du Bi(III) par le Tl(III) est plus difficile dans ces conditions.

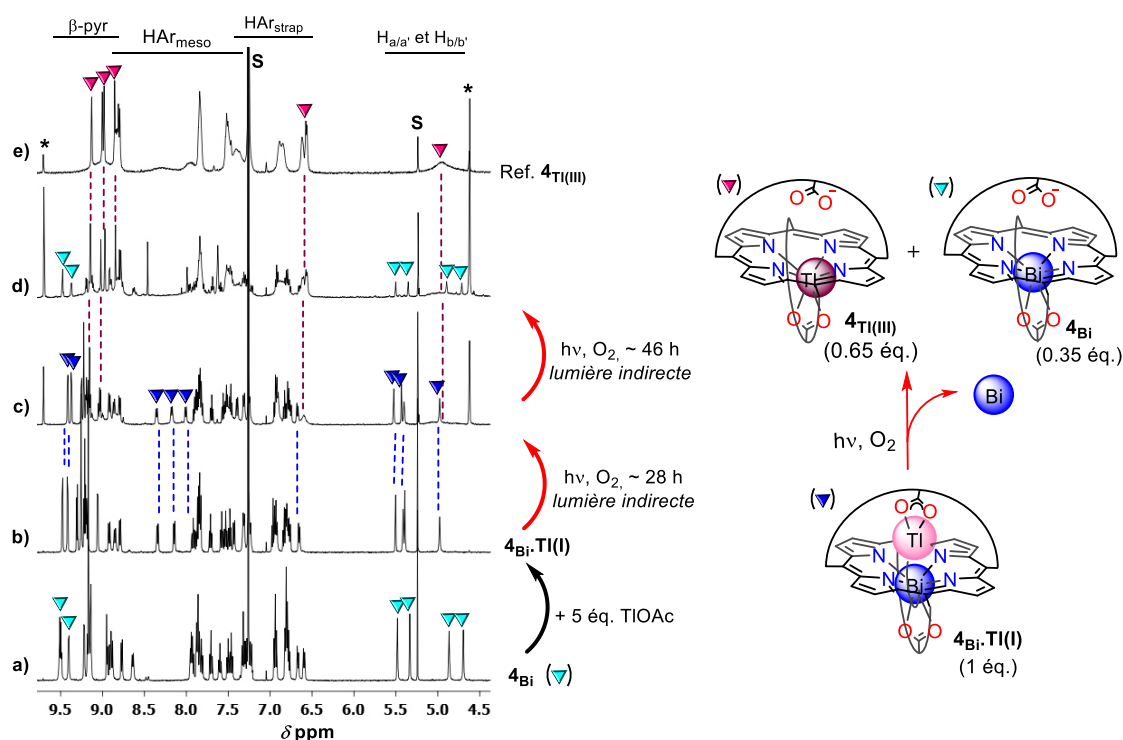


Figure 111. Exposition du complexe $4_{\text{Bi}}\cdot\text{Tl(I)}$ à la lumière indirecte du soleil suivie par spectroscopie RMN ^1H dans le $(\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1), 10 éq. DIPEA, 500 MHz, 298 K). b) Spectre RMN ^1H du complexe $4_{\text{Bi}}\cdot\text{Tl(I)}$ formé en ajoutant 5 éq. de TIOAc au complexe 4_{Bi} . (c-d) Spectres RMN ^1H de l'évolution de $4_{\text{Bi}}\cdot\text{Tl(I)}$ après une exposition à la lumière indirecte du soleil de 28h et 46h respectivement. e) Spectre de référence de $4_{\text{Tl(III)}}$ obtenu en ajoutant 1.5 éq. de Tl(OAc)_3 à la porphyrine **4**. S = solvants, * = produits secondaires de la photo-oxydation, signaux de dégradation de la DIPEA.

Afin de vérifier la 2^{ème} hypothèse, nous avons réalisé une expérience de transmetallation $\text{Bi} \rightarrow \text{Tl(III)}$ dans les mêmes conditions, dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1) en présence de DIPEA, en ajoutant du Tl(OAc)_3 à 4_{Bi} . Il s'avère qu'en ajoutant juste 1.25 éq. de Tl(OAc)_3 la transmetallation est à peine de 50 % et cela même après 1 semaine à l'abri de la lumière alors que le complexe $4_{\text{Tl(III)}}$ est obtenu instantanément en ajoutant 1.25 éq. de Tl(OAc)_3 à la porphyrine **4** base libre. Il faut ajouter 3 éq. de Tl(OAc)_3 pour que la transmetallation soit totale. Ceci montre qu'il faut un excès de Tl(III) pour obtenir un déplacement total de $4_{\text{Bi}} \rightarrow 4_{\text{Tl(III)}}$ et la production du Tl(III) par photo-oxydation se faisant

progressivement au cours du temps, il est toujours en défaut par rapport au Bi(III). Cela expliquerait que la photo-oxydation de $4_{\text{Bi}}\cdot\text{TI(I)}$ ne conduise pas quantitativement à la formation de $4_{\text{TI(III)}}$.

Concernant l'exposition du complexe $4_{\text{Cd}}\cdot\text{TI(I)}$ à la lumière indirecte du soleil, on n'observe jamais la formation du complexe $4_{\text{TI(III)}}$ même après plusieurs jours d'exposition (Figure 112). En effet, après 18 h d'exposition, le seul complexe métallique présent est toujours $4_{\text{Cd}}\cdot\text{TI(I)}$, néanmoins on peut voir de manière indirecte que du TI(III) est produit grâce à l'apparition des signaux caractéristiques à 4.6 et 9.7 ppm (Figure 112c, encerclés en rouge). Et même après environ 144 h d'exposition, on n'observe toujours pas de complexe métallique de TI(III) dans la solution mais seulement le complexe mononucléaire de cadmium 4_{Cd} , pourtant l'intensité des signaux caractéristiques a bien augmenté attestant de la formation de TI(III) dans le milieu (Figure 112d). Tout comme pour le complexe $4_{\text{Bi}}\cdot\text{TI(I)}$, le problème ne vient pas de la photo-oxydation du TI(I) en TI(III) mais plutôt de l'étape d'insertion du TI(III) dans la porphyrine **4**. Nous l'avons vu dans la sous-partie précédente, lorsque le milieu contient 1 éq. de TI(III) et 1 éq. de Cd(II), l'équilibre est totalement déplacé vers la formation du complexe $4_{\text{TI(III)}}$ (Chapitre 3.4.1). Mais, un titrage de la porphyrine **4** par du TI(OAc)_3 et par du Cd(OAc)_3 réalisé dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1) en présence de DIPEA a montré qu'en ajoutant un excès de Cd(OAc)_2 (2 éq.), il se forme majoritairement le complexe mononucléaire de cadmium 4_{Cd} . Cela montre que la barrière pour passer du complexe $4_{\text{TI(III)}}$ au complexe 4_{Cd} est très faible. En conclusion pour assurer la présence unique du complexe $4_{\text{TI(III)}}$ dans le milieu, il faut que la quantité de TI(III) présente dans le milieu soit supérieure à celle du Cd(II). Ceci peut donc expliquer l'absence du complexe $4_{\text{TI(III)}}$ après la photo-oxydation de $4_{\text{Cd}}\cdot\text{TI(I)}$.

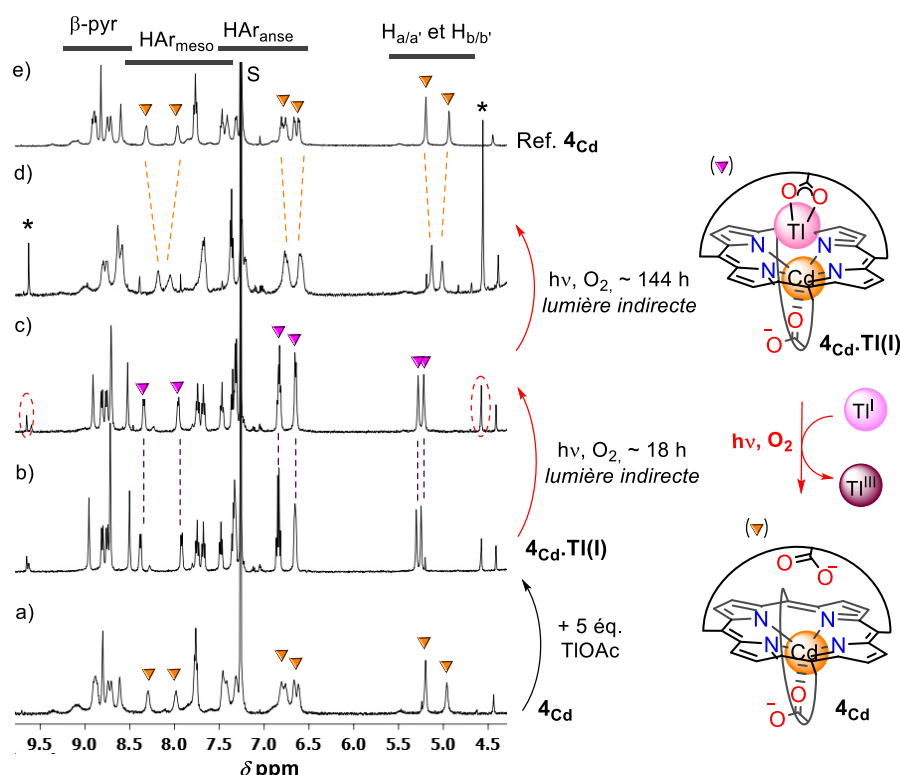


Figure 112. Exposition du complexe $4_{\text{Cd}}\cdot\text{TI(I)}$ à la lumière indirecte du soleil suivie par RMN ^1H dans le ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1), 10 éq. DIPEA, 500 MHz). b) Spectre RMN ^1H du complexe $4_{\text{Cd}}\cdot\text{TI(I)}$ formé en ajoutant 5 éq. de TIOAc au complexe 4_{Cd} . (c-d) Spectres RMN ^1H de l'évolution de $4_{\text{Cd}}\cdot\text{TI(I)}$ après une exposition à la lumière indirecte du soleil de 18h et 144h respectivement. e) Spectre de référence de 4_{Cd} obtenu en ajoutant 1 éq. de Cd(OAc)_2 à la porphyrine **4**. S = solvant, * = produits secondaires de la photo-oxydation, signaux de dégradation de la DIPEA.

Nous avons été en mesure d'obtenir de manière indépendante les deux formes désirées du complexe hétéro-bimétallique de thallium et de plomb pour former un commutateur moléculaire,

avec d'un côté le $4_{\text{pb}}\cdot\text{Ti(I)}$ où le Pb(II) est en coordination OOP lié à la porphyrine et le Ti(I) en coordination HAT suspendu à l'anse, et de l'autre côté le complexe $4_{\text{Ti(III)}}\cdot\text{PbOAc}$ dans lequel le Pb(II) est cette fois-ci, en coordination OOP et c'est le Ti(I) qui est en coordination HAT (Schéma 45).

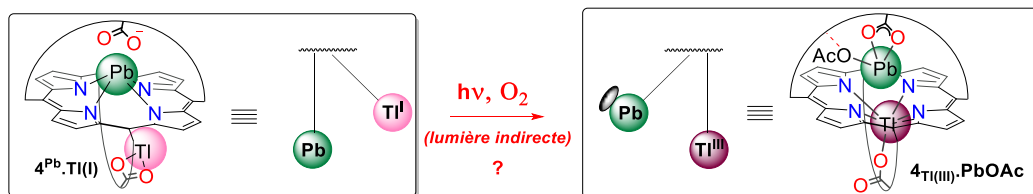


Schéma 45. Chemin aller du commutateur moléculaire photo-induit visé

Le complexe $4_{\text{pb}}\cdot\text{Ti(I)}$ a donc été exposé à la lumière indirecte du soleil en présence d'oxygène afin d'obtenir une photo-oxydation du Ti(I) dans un premier temps, puis d'accéder ensuite au complexe $4_{\text{Ti(III)}}\cdot\text{PbOAc}$ en ajoutant des ions acétate dans le milieu (Figure 113). Malheureusement, nous n'avons pas obtenu les résultats escomptés, le complexe $4_{\text{Ti(III)}}\cdot\text{PbOAc}$ n'a pu être observé en spectroscopie RMN ^1H bien que l'oxydation du Ti(I) ait bien eu lieu. En effet, suite à l'exposition à la lumière indirecte du soleil on voit apparaître les signaux RMN caractéristiques de la formation de Ti(III) par photo-oxydation du Ti(I) (Figure 113b-f, signaux marqués de *), mais le seul complexe présent est le complexe de $4_{\text{pb}}\cdot\text{Ti(I)}$, il n'y a aucune trace ni du complexe mononucléaire $4_{\text{Ti(III)}}$, ni du complexe dinucléaire $4_{\text{Ti(III)}}\cdot\text{Ti(I)}$ ou encore du complexe $4_{\text{Ti(III)}}\cdot\text{PbOAc}$. Des ions acétate ont donc été ajoutés dans le milieu afin de tenter de favoriser l'insertion du Ti(III) dans la porphyrine, l'hypothèse étant que le Ti(III) formé précipiterait en présence de sels de triflate. Hélas, en plus du complexe $4_{\text{pb}}\cdot\text{Ti(I)}$ seul le complexe dinucléaire $4_{\text{pb}}\cdot\text{PbOAc}$ est obtenu (Figure 113d). Et après une exposition de 52 h à la lumière indirecte du soleil, seul le complexe $4_{\text{pb}}\cdot\text{PbOAc}$ est présent en solution. Ceci semble confirmer que le Ti(III) produit et non complexé, précipite dans la solution.

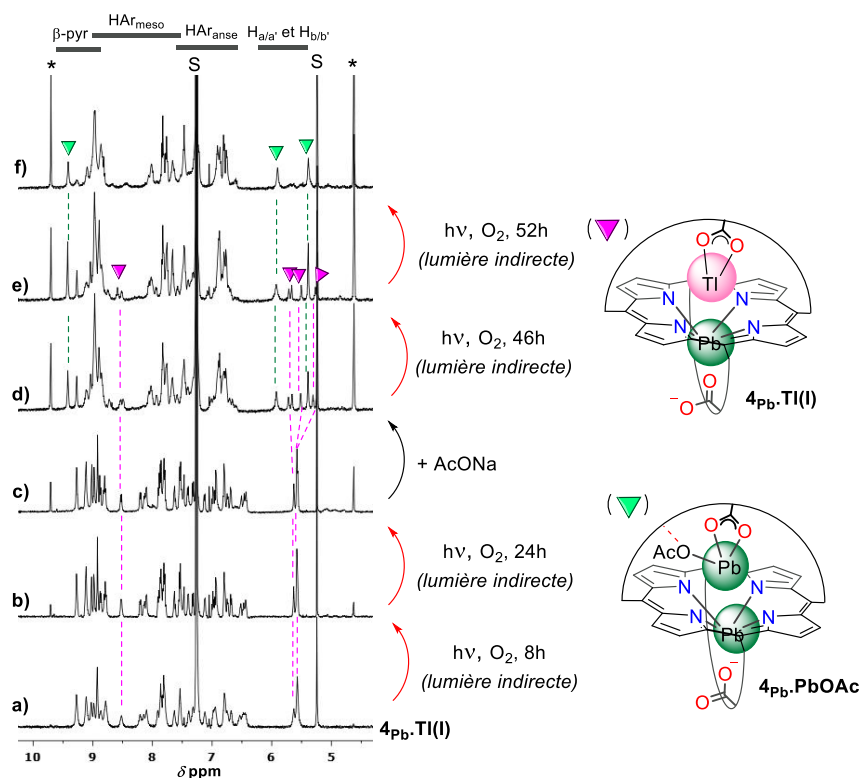


Figure 113. Evolution de $4_{\text{pb}}\cdot\text{Ti(I)}$ après une exposition à la lumière indirecte du soleil suivie par spectroscopie RMN ^1H . Conditions : $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1), 10 éq. de DIPEA (298 K, 500 MHz). S = solvants, * = produits secondaires de la photo-oxydation, signaux de dégradation de la DIPEA.

Fort des résultats que nous avons mis en évidence avec les complexes hétéro-bimétalliques Hg/Tl(I) (Cf. Chapitre 3.3), nous avons entrepris une expérience d'oxydoréduction en ajoutant 1 éq. de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ au complexe $\mathbf{4_{Pb.Tl(I)}}$ en solution dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1) en présence de DIPEA et dans l'obscurité. Il se forme alors un mélange de complexes non identifiables, probablement un mélange de 3 espèces dinucléaires, $\mathbf{4_{Pb.PbOAc}}$, $\mathbf{4_{Hg.PbOAc}}$ et de $\mathbf{4_{HgTl(I)}}$ (Figure 114b). Lorsque de la DMAP est ajoutée, il se forme instantanément du Tl(III) puisque l'on peut identifier les signaux RMN ^1H correspondant au complexe $\mathbf{4_{Tl(III)}}$ surtout au niveau des protons β -pyrroliques aux alentours de 9 ppm, ceux-ci présentent une constante de couplage $^4J_{\text{Tl-H}}$ de 64 Hz (Figure 114c). Bien que le complexe $\mathbf{4_{Tl(III)}}$ soit en présence d'une autre espèce non identifiée, il est bien formé, le phénomène d'oxydoréduction en présence de mercure est donc plus efficace pour obtenir le chemin aller du commutateur moléculaire visé. La dernière étape reste maintenant de pouvoir arriver au complexe hétéro-bimétallique $\mathbf{4_{Tl(III).PbOAc}}$ par cette méthode.

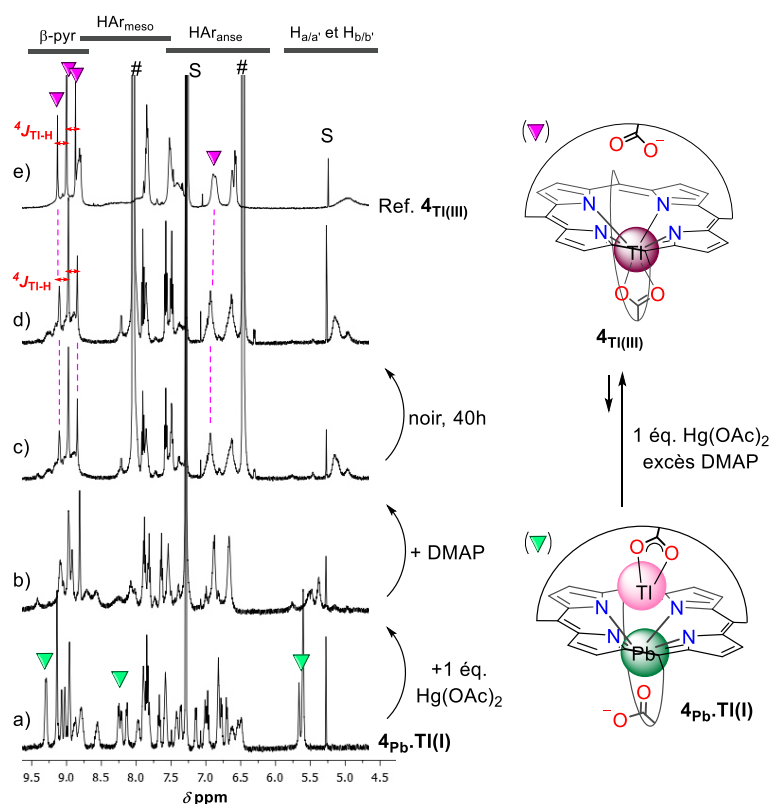


Figure 114. Expérience d'oxydoréduction avec $\mathbf{4_{Pb.Tl(I)}}$ en présence d'1 éq. de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ et d'un excès de DMAP suivie par RMN ^1H . Conditions : $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1), 10 éq. de DIPEA, obscurité (298 K, 500 MHz). S = solvants, # = DMAP.

5 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons traité de la métallation de la porphyrine bis-anse bis-acide **4** par du Tl(I) et par du Tl(III). 3 complexes de Tl(III) ont été obtenus, le complexe mononucléaire $\mathbf{4_{Tl(III)}}$, le premier exemple connu à ce jour de métalloporphyrine dinucléaire de thallium à valence mixte $\mathbf{4_{Tl(III).Tl(I)}}$ et un complexe hétéro-bimétallique $\mathbf{4_{Tl(III).PbOAc}}$. Ces 3 complexes présentent un couplage 4J entre les protons β -pyrroliques et le Tl(III) lié à la porphyrine. De plus, ils présentent des dynamiques uniques d'ions métalliques propres à nos ligands (mouvement « à travers l'anneau » et mouvement de balancier de Newton « défectueux »). S'ajoutent à cela 6 complexes dinucléaires de Tl(I), le mélange de complexes homo-bimétalliques $\mathbf{4.2Tl(I)}$ et $\mathbf{4Tl(I)_2}$, ainsi que 4 complexes hétéro-

bimétalliques, $4_{\text{Bi}}\cdot\text{TI(I)}$, $4_{\text{Cd}}\cdot\text{TI(I)}$, $4_{\text{Hg}}\text{TI(I)}$ et $4_{\text{Pb}}\cdot\text{TI(I)}$ parmi ces complexes $4_{\text{Cd}}\cdot\text{TI(I)}$ et $4_{\text{Hg}}\text{TI(I)}$ présentent des dynamiques intéressantes d'ions métalliques (balancier de Newton « défectueux »).

Les études de photosensibilité de ces complexes nous ont permis de mettre en évidence un processus sans précédent de photo-formation et de photodissociation du complexe dinucléaire de thallium à valence mixte $4_{\text{TI(III)}}\cdot\text{TI(I)}$ (Schéma 46). En effet, en partant de la porphyrine **4** en présence de TIOAc, il est possible de former les complexes homo-bimétalliques 4.2TI(I) et 4TI(I)_2 , puis d'accéder au complexe $4_{\text{TI(III)}}\cdot\text{TI(I)}$ par photo-oxydation en présence de dioxygène et enfin de revenir à la porphyrine **4** base libre par photodissociation sans dégradation de celle-ci. Ce phénomène a également été observé avec la TPP et la porphyrine mono-anse **15**.

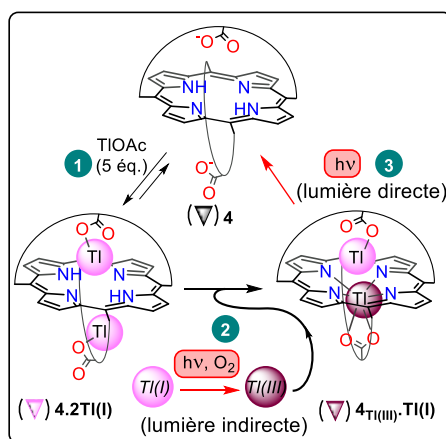


Schéma 46. Phénomène sans précédent de photo-formation et de photodissociation d'un complexe mononucléaire à valence mixte $4_{\text{TI(III)}}\cdot\text{TI(I)}$

De plus, un processus inédit d'oxydo-réduction a été obtenu en absence de lumière et de dioxygène avec les complexes hétéro-bimétalliques Hg(II)/TI(I) de mono-anse et de bis-anse, $15_{\text{Hg}}\text{TI(I)}$ et $4_{\text{Hg}}\text{TI(I)}$ respectivement, menant aux complexes $15^{\text{TI(III)}}$ et $4_{\text{TI(III)}}\cdot\text{TI(I)}$ respectivement.

Nous avons également été en mesure de former indépendamment les deux états du commutateur visé avec d'un côté $4_{\text{TI(III)}}\cdot\text{PbOAc}$ et de l'autre $4_{\text{Pb}}\cdot\text{TI(I)}$ (Schéma 47). La majeure partie du cahier des charges a donc été obtenue, il a été possible de former des complexes hétéro-bimétalliques de TI(III) et de TI(I) avec la porphyrine **4**, et deux méthodes potentielles ont été identifiées pour permettre le passage de $4_{\text{Pb}}\cdot\text{TI(I)}$ à $4_{\text{TI(III)}}\cdot\text{PbOAc}$, l'exposition à la lumière indirecte du soleil en présence dioxygène ou l'ajout de Hg(II) en présence de DMAP. Les dernières étapes pouvant nous permettre d'obtenir un commutateur moléculaire sont la formation du complexe hétéro-bimétallique $4_{\text{TI(III)}}\cdot\text{PbOAc}$ par ces 2 voies (chemin aller),¹³⁵ mais surtout de trouver un moyen d'obtenir le chemin retour $4_{\text{TI(III)}}\cdot\text{PbOAc} \rightarrow 4_{\text{Pb}}\cdot\text{TI(I)}$.

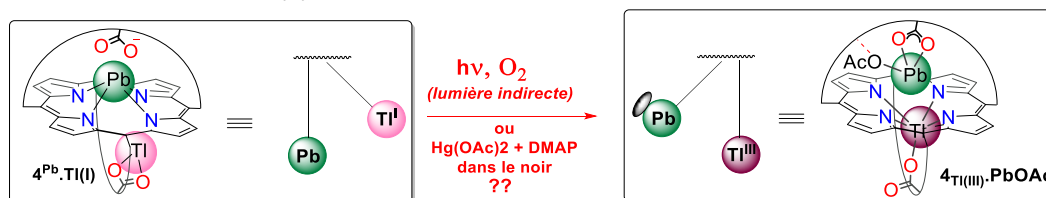


Schéma 47. Les deux états obtenus d'un possible commutateur moléculaire

¹³⁵ Des études d'oxydoréduction réalisées en collaboration avec le Dr Luca Fusaro (Université libre de Bruxelles, Belgique) par RMN ^1H et ^{205}TI semblent confirmer la formation du complexe $4_{\text{TI(III)}}\cdot\text{PbOAc}$ à partir du complexe $4_{\text{Pb}}\cdot\text{TI(I)}$ auquel est ajouté 1 éq. de Hg(OAc)_2 et de la DMAP puis en ajoutant un excès de Pb(OAc)_2 au complexe $4_{\text{TI(III)}}$ formé en fin de réaction, mais ces résultats restent à confirmer.

**Chapitre 4 : Synthèse et études de
coordination de sous-unités
bimétalliques et dynamiques en vue
d'édifices moléculaires modulables
auto-assemblés**

CHAPITRE 4 : SYNTHÈSE ET ÉTUDES DE COORDINATION DE SOUS-UNITÉS BIMÉTALLIQUES ET DYNAMIQUES EN VUE D'ÉDIFICES MOLÉCULAIRES MODULABLES AUTO-ASSEMBLÉS

1 Introduction et objectifs

La dernière partie de ma thèse concerne la synthèse et l'étude de différentes sous-unités bimétalliques en vue d'auto-assemblages modulables et métal-dirigés. De nombreux systèmes moléculaires auto-assemblés contenant des sous-unités porphyriniques sont décrits dans la littérature comme les exemples de Kobuke et d'Anderson présentés dans le Chapitre 1 (p 53). Il s'agissait de nano-anneaux de porphyrines de zinc liés par des liaisons de coordination ou par des liaisons covalentes respectivement.^{89,91} Ces nano-anneaux sont capables d'accueillir en leur sein des molécules invitées pré-organisées comportant des fonctions pyridine. Le nano-anneau décrit par Kobuke représente un exemple d'auto-assemblage dirigé par la géométrie des molécules tandis que celui décrit par Anderson n'adopte pas la même géométrie quand il est en présence ou en absence de la molécule invitée qui joue un rôle de matrice. Ceci est donc un exemple de systèmes moléculaires adaptatifs, ces derniers regroupent tous les systèmes moléculaires au sein desquels les sous-unités se réarrangent et changent d'état constitutionnel sous l'effet d'un stimulus externe pouvant être chimique ou photochimique.¹³⁶ Nitschke et ses collaborateurs en ont récemment décrit un exemple, il s'agit de capsules composées de porphyrines de nickel pontées par des ions métalliques de Fe(II). L'édifice moléculaire **III** se transforme en la capsule **IV** en présence de fullerène et en capsule **V** en présence à la fois de fullerène et de Cu(I) (Schéma 48).¹³⁷

Ceci est un exemple d'évolution constitutionnelle puisque les 3 capsules ne sont pas de même nature et n'ont pas le même diamètre. Les sous-unités porphyriniques présentent deux fonctions coordinantes, des fonctions imino-pyridyl responsables de l'auto-assemblage de la capsule dirigé par l'ajout d'ions métalliques de Fe(II). Ces fonctions sont placées en positions *méso* comme c'est généralement le cas dans les complexes supramoléculaires de coordination composés de porphyrines. Par contre, les porphyrines à anse(s) développées au laboratoire possèdent un acide carboxylique suspendu dont la position α peut être fonctionnalisée, en l'occurrence par des groupements coordinants. Ainsi, on pourra accéder à de nouveaux complexes supramoléculaires de coordination hétéro-bimétalliques finis ou infinis dont la nature sera déterminée par le ou les ion(s) métallique(s) coordonné(s) à la porphyrine. En effet, l'anse possède une grande flexibilité qui lui permet de s'adapter au métal inséré dans la porphyrine et puisque la fonction coordinante se situera sur l'anse, son orientation dépendra alors du mode de coordination du métal (OOP, HAT ou SAT). Par exemple avec un ion métallique de bismuth dans une porphyrine bis-anse bis-acide, il est possible d'obtenir un complexe mononucléaire, dans ce cas-là une seule anse sera alors occupée et ceci pourra alors affecter l'orientation des deux groupements coordinants. En effet, une anse sera organisée et structurée par la coordination du bismuth et donc la fonction coordinante placée sur l'anse sera précisément orientée tandis que l'autre anse sera plus flexible et la position du groupement ne pourra être conjecturée (Figure 116).

¹³⁶ J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 3276–3289.

¹³⁷ D. M. Wood, W. Meng, T. K. Ronson, A. R. Stefankiewicz, J. K. M. Sanders, J. R. Nitschke, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 3988–3992.

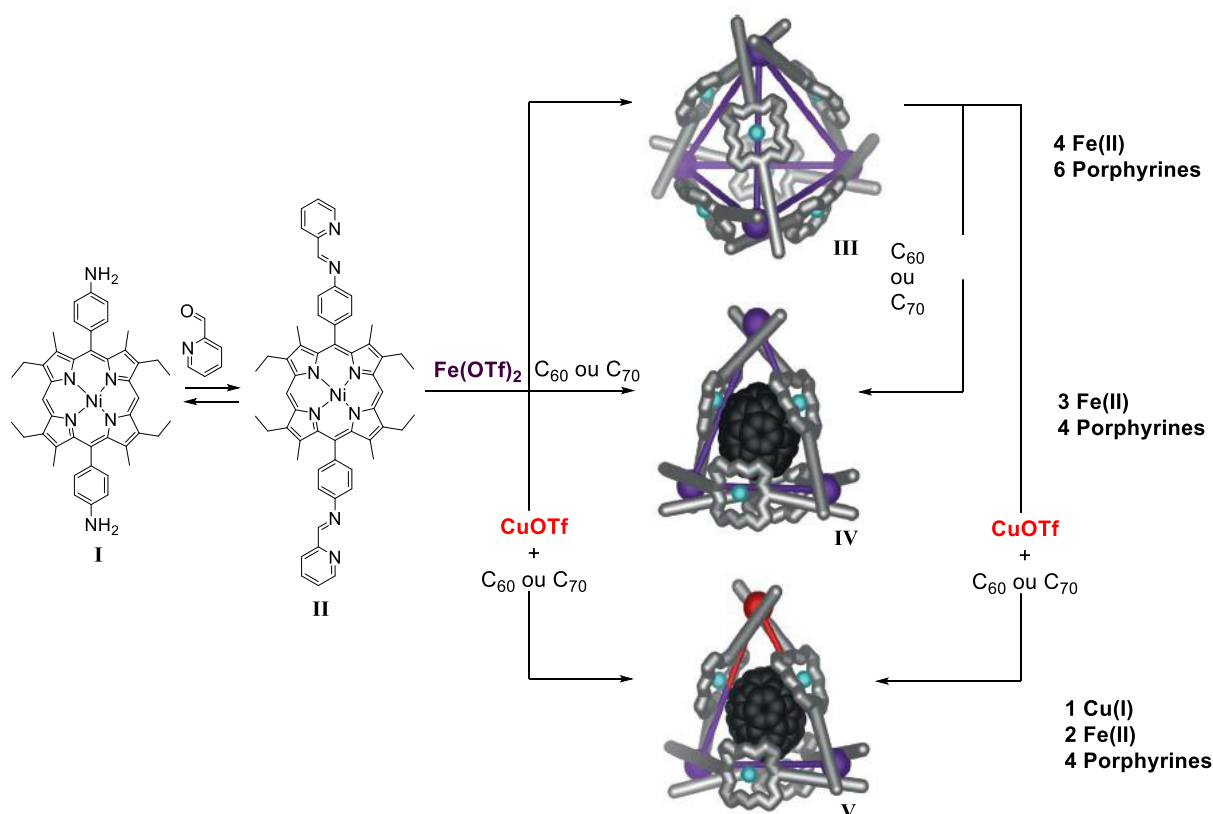


Schéma 48. Exemple d'un système adaptatif : transformation de capsules composées de porphyrines de nickel assemblées par des ions métalliques de Fe(II) par ajout de fullerènes et/ou de Cu(I) . (Les images des composés III, IV et V sont tirées de l'article *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, 54, 3988).

Le premier objectif sera donc de synthétiser des porphyrines bis-anses ainsi que mono-anses comportant une fonction coordinante (cyano, acide carboxylique, aniline ou pyridine) en position α de la fonction acide carboxylique de l'anse (Figure 115). Il faudra ensuite en étudier la coordination avec les ions métalliques usuellement utilisés en chimie de coordination au laboratoire (Pb^{2+} , Bi^{3+} , Cd^{2+} , Hg^{2+} , ...) et vérifier que la présence des groupements coordinants n'affecte pas les propriétés de métallation de ces porphyrines.

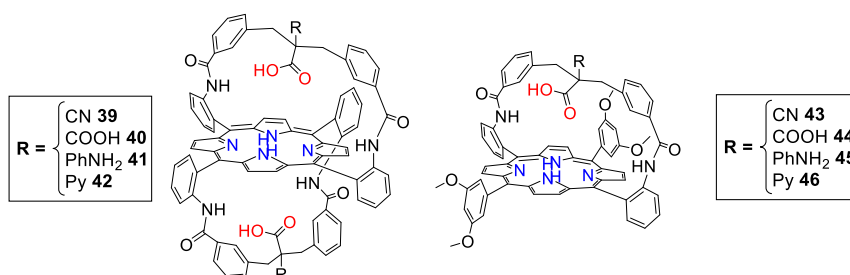


Figure 115. Molécules ciblées en tant que sous-unités en vue d'auto-assemblages métal-dirigés.

Le deuxième objectif sera d'obtenir un complexe supramoléculaire de coordination en ajoutant des ions métalliques spécifiques des fonctions coordinantes et connus pour donner lieu à des auto-assemblages métal-dirigés, comme le Pd(II) , Pt(II) , Cd(II) , Ag(I) , ... Le premier enjeu se situe au niveau de la sélectivité de coordination, il faudra que les métaux induisant un auto-assemblage n'entraîne pas de transmetallation avec les ions métalliques coordonnés à la porphyrine, autrement dit le Pb(II) , le Bi(III) ou le Hg(II) devront rester liés à la porphyrine tandis que le Pt(II) ou le Pd(II) se coordonneront spécifiquement aux fonctions coordinantes R.

Une fois ce premier but atteint, nous pourrions jouer sur la nature des « supra-complexes » à différents niveaux. Tout d'abord au niveau statique, selon les conditions, nous pourrions avoir accès à des complexes porphyriniques mono- ou bimétalliques dont certains présentent des dynamiques d'échange des ions métalliques (Figure 116). L'orientation des groupements donneurs déterminée par la position de l'anse pourra alors varier en fonction de la nucléarité des complexes porphyriniques mais aussi de la nature de l'ion métallique lié à la porphyrine (Figure 116). On pourra également moduler la structure du « supra-complexe » en modifiant la nature et les ligands de l'ion métallique de jonction ($M = \text{Pt(II)}, \text{Pd(II)}, \text{Ag(I)}, \dots$).

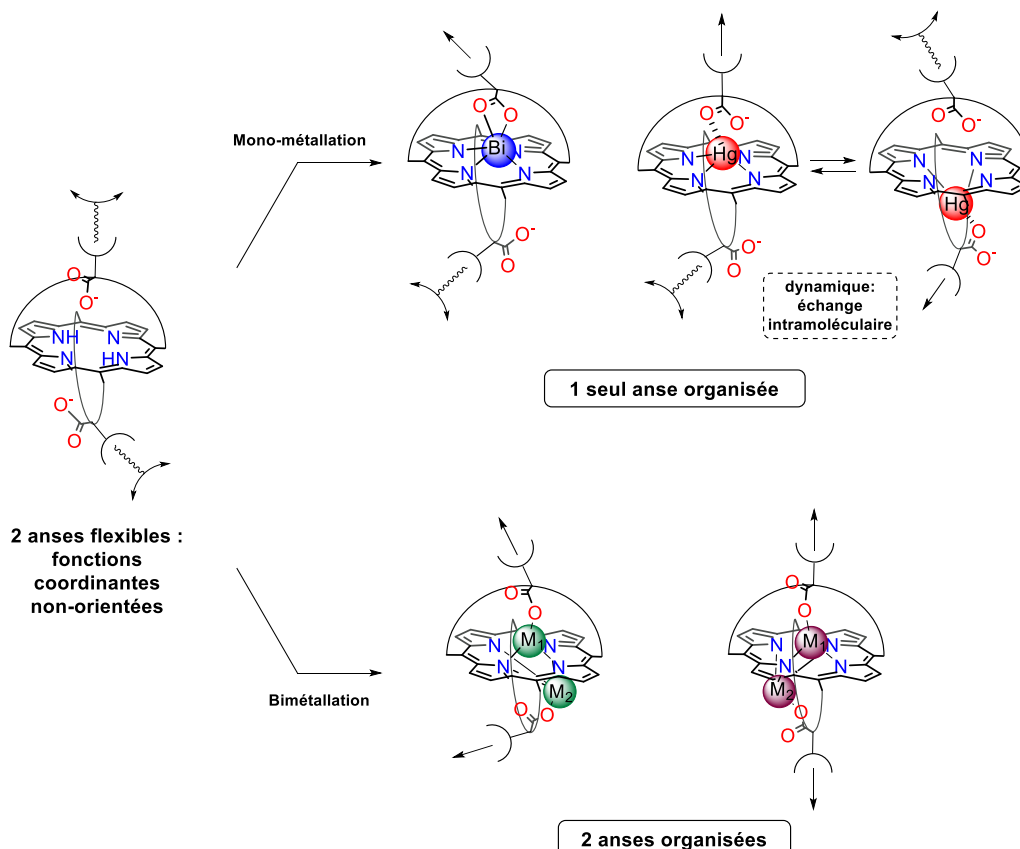
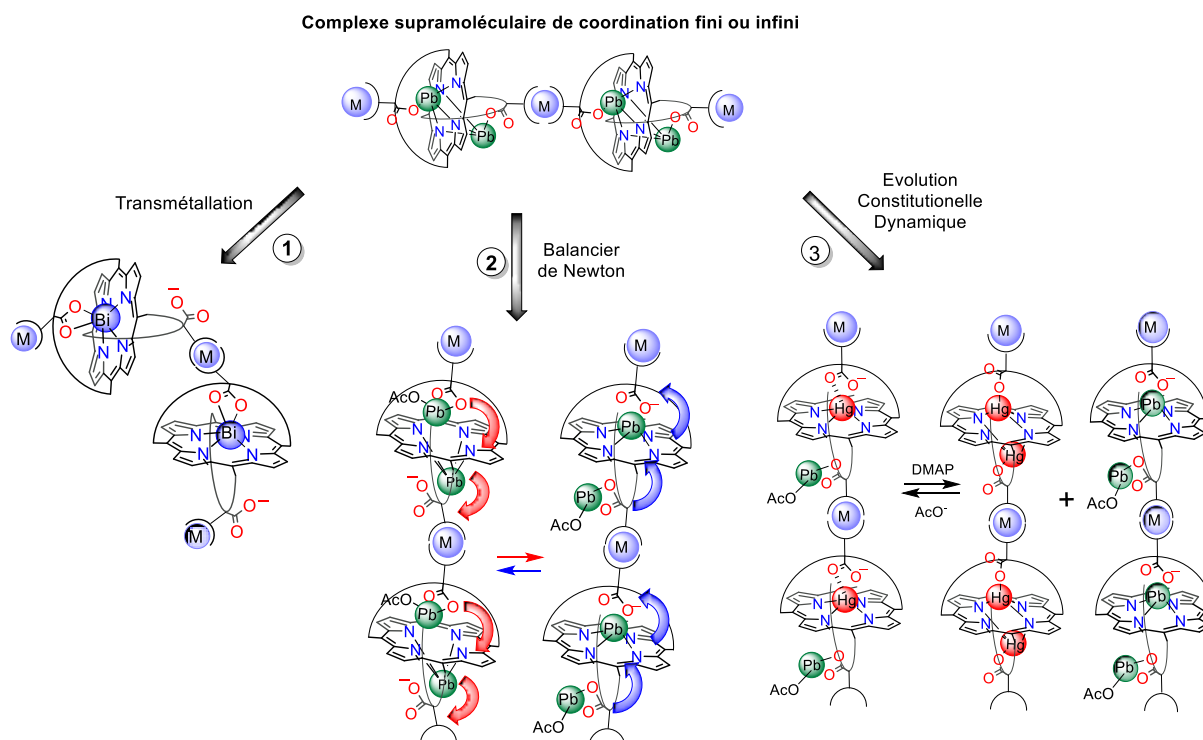


Figure 116. Les différents complexes supramoléculaires de coordination finis ou infinis envisagés en fonction du métal inséré dans la porphyrine.

Au niveau dynamique, ce « supra-complexe » de coordination pourra être soumis à des processus adaptatifs grâce à trois différents phénomènes mis en évidence précédemment au laboratoire (Figure 117):

- 1 Par transmetallation, si le « supra-complexe » est constitué de porphyrines de plomb, en ajoutant des ions de Bi(III), il sera possible de former un nouveau complexe supramoléculaire de coordination constitué de porphyrines de bismuth.
- 2 Par allostérie, en ajoutant des ions acétate au « supra-complexe » hétéro-bimétallique de plomb, cela déclenchera le mouvement en balancier de Newton des atomes de Pb(II). Le nouveau « supra-complexe » présentera une dynamique des ions métalliques au sein des sous-unités bimétalliques et donc dans sa structure générale.
- 3 Par ECD, en partant du complexe supramoléculaire de coordination hétéro-trimétallique composé de porphyrines de Hg(II) et de Pb(II), si l'on ajoute de la DMAP, on pourra obtenir deux nouveaux « supra-complexes bimétalliques » contenant uniquement du Hg(II) ou uniquement du Pb(II).



2 Synthèse des porphyrines à anse(s) portant une fonction coordinante

2.1 Synthèse des porphyrines bis-anses **39** et **42**

Les porphyrines **39** et **42** ont une stratégie de synthèse similaire en partant de la porphyrine **34**, comprenant 4 fonctions chloro-méthyle en position *méso* et d'orientation $\alpha\beta\alpha\beta$ (Figure 118). La porphyrine **39** bis-acide bis-cyano, est obtenue en deux étapes « one pot » en partant de **34**. La première étape est la fermeture des anses par double condensation du cyanoacétate d'éthyle en présence d'éthanoate de sodium en solution dans l'EtOH, elle s'opère en conditions anhydres pendant 1 nuit à température ambiante.¹³⁸ Puis lorsque la formation de la porphyrine bis-ester bis-cyano **47** est confirmée, une solution de KOH éthanolique et non anhydre est ajoutée dans le milieu réactionnel pendant 3 h. Cette technique permet de conduire à la porphyrine bis-acide bis-cyano **39** avec un rendement de 75%. La RMN ^1H de ce produit est caractéristique d'une espèce C_2 -symétrique (Figure 119). En effet les 8 protons β -pyrroliques sont représentés par deux doublets intégrant pour 2H et deux singulets intégrant pour 2H également, de plus les 2 protons H_5 et les 2 protons $\text{H}_{5'}$ sont représentés par deux singulets blindés vers 5 ppm intégrant pour 2H chacun. Tout ceci prouve la présence de deux anses équivalentes sur la porphyrine dont chaque côté est non-équivalent.

¹³⁸ Z. Halime, S. Balieu, B. Najjari, M. Lachkar, T. Roisnel, B. Boitrel, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2010**, *14*, 412–420.

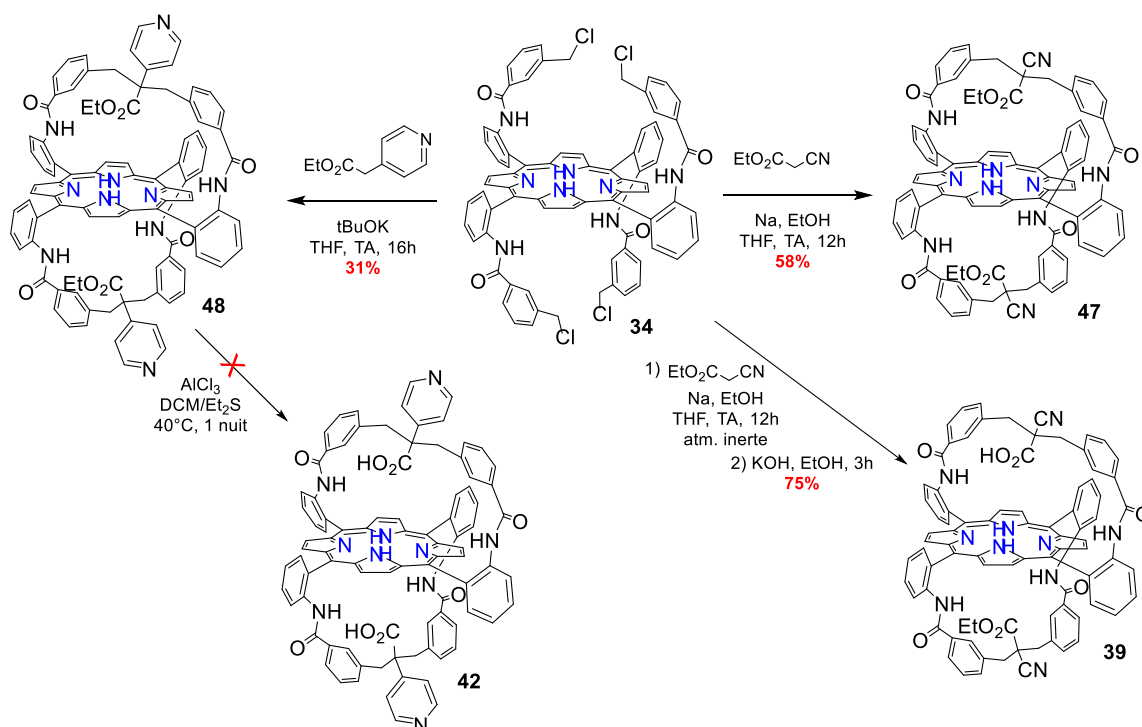


Figure 118. Stratégie de synthèse des porphyrines 39 et 42.

S'agissant de la synthèse de la porphyrine bis-acide bis-pyridine **42**, cela passe par la synthèse de la porphyrine bis-ester **48**. Cette dernière est obtenue par double condensation du 4-pyridylacétate d'éthyle en milieu basique. Les protons en α du carbonyle du 4-pyridylacétate d'éthyle étant peu acides, une base plus forte est nécessaire à la réaction, d'où l'utilisation de tBuOK. Cette méthode permet d'obtenir la porphyrine **48** avec un rendement de 31%. Ce rendement est plus faible que celui obtenu avec le malonate de diéthyle et ceci s'explique par la formation de porphyrines suralkylées et cela même en solutions diluées. Le spectre RMN ^1H de la porphyrine **48** est caractéristique d'une espèce C_2 -symétrique, les 8 protons β -pyrroliques étant représentés par deux singulets intégrant pour 2H et deux doublets intégrant aussi pour 2H. De plus, les signaux des protons H_5 et H_5' sont 2 signaux blindés vers 5 ppm ce qui prouve qu'ils se situent au-dessus du plan de la porphyrine et donc témoigne de la fermeture des deux anses.

Plusieurs techniques ont été employées pour former la porphyrine **42** à partir de la porphyrine bis-ester **48**, l'ajout d'un excès de KOH dans l'éthanol d'abord à température ambiante puis au reflux mais cela a été sans succès, aucune réaction n'a été observée. Le composé **48** a alors été mis en réaction avec du trichlorure d'aluminium dans un mélange 4:1 de DCM/ Et_2S à 40 °C pour tenter de conduire à la porphyrine bis-acide **42**. Mais là encore le produit obtenu n'était pas le produit désiré bien que la masse atomique obtenue au MALDI-TOF soit proche de celle de la porphyrine **42** visée ($1413.305 [\text{M}+\text{H}]^+$ au lieu de 1412.5 pour $\text{C}_{90}\text{H}_{64}\text{N}_{10}\text{O}_8$), en HRMS le pic de base est à 1413.534 uma au lieu de 1413.491 uma. Finalement ce pic a été attribué à une espèce dont la formule brute serait $\text{C}_{91}\text{H}_{68}\text{N}_{10}\text{O}_7$ donc avec un atome de carbone et quatre atomes d'hydrogène supplémentaires et un atome d'oxygène en moins. De plus l'ajout de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ ne provoque aucun changement instantané de l'allure C_2 -symétrique du spectre RMN ^1H , ce qui devrait normalement être le cas avec la porphyrine bis-anse bis-acide **42**. Le composé formé n'est donc assurément pas la porphyrine **42** mais il n'a pas pu être identifié, il faudra donc trouver d'autres conditions de déprotection des fonctions acides carboxyliques si on veut former **42**.

En conclusion, seule la porphyrine **39** a pu être synthétisée et des études de coordination ont été réalisées par la suite avec cette dernière.

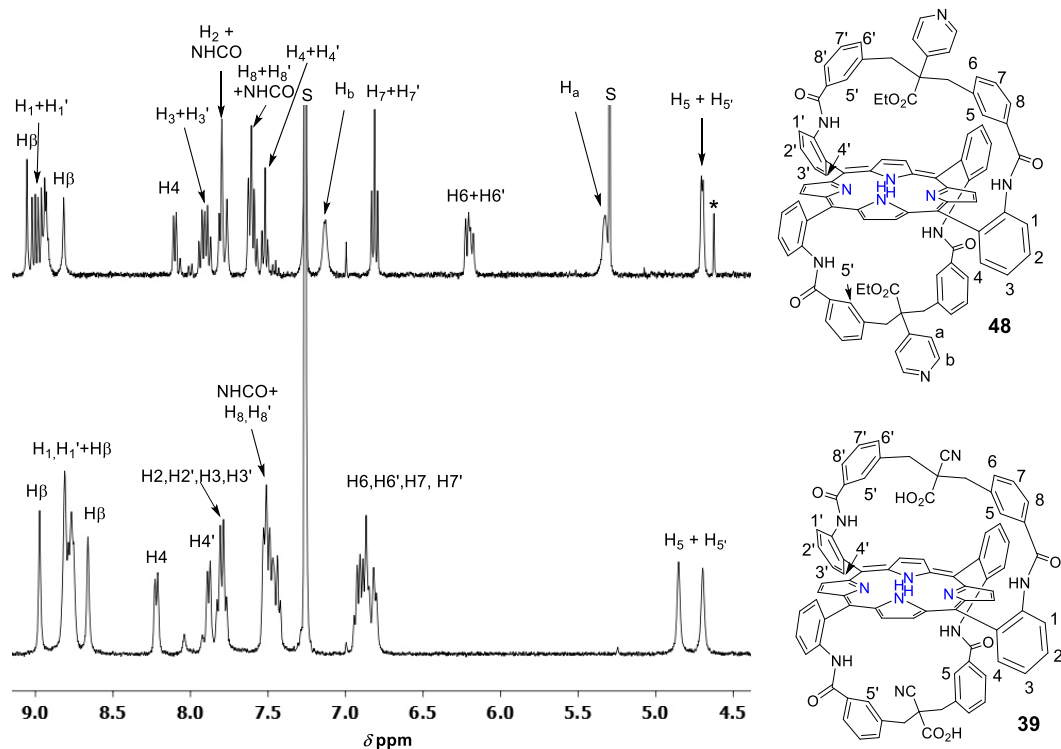


Figure 119. Spectres RMN ^1H des porphyrines **39** et **48** réalisés dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1) et dans le CDCl_3 respectivement. Conditions : 298 K, 400 MHz. S = solvants.

2.2 Synthèse des porphyrines mono-aneses **43**, **44** et **46**

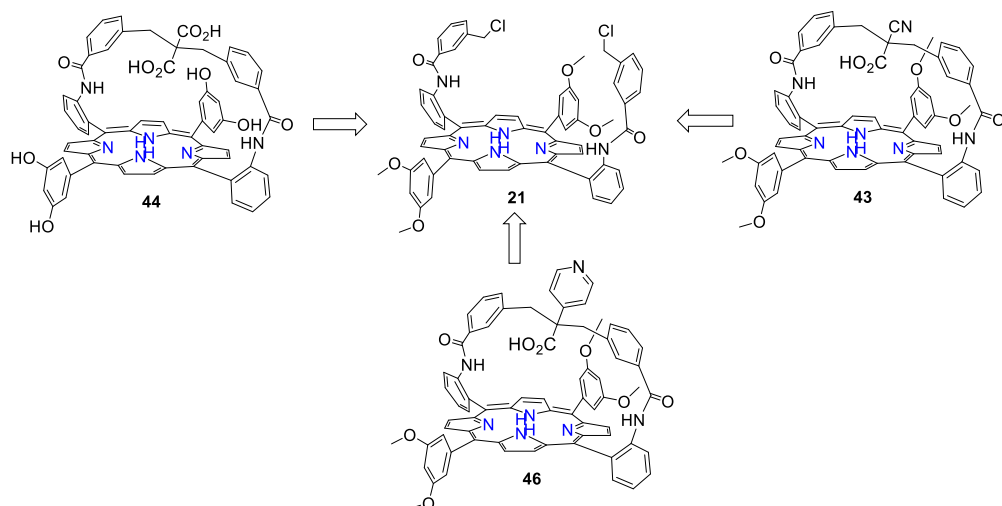


Schéma 49. Synthon commun des porphyrines **44**, **43** et **46** : la porphyrine **21**.

Les différentes stratégies de synthèse des porphyrines **43**, **44** et **46** passent toutes par un synthon commun la porphyrine bis-chlorométhyle **21** (Schéma 49).

La voie de synthèse de la porphyrine **46** étant la même que pour la porphyrine bis-acide bis-pyridine **42**, la porphyrine pyridyl-ester **49** a été synthétisée par double condensation du 4-pyridylacétate d'éthyle dans le THF en présence de tBuOK avec 37% de rendement (Schéma 50). Mais malheureusement là encore la porphyrine pyridyl-acide **46** n'a pu être obtenue, puisque les conditions usuelles de déprotection (utilisation de KOH dans l'EtOH) de la fonction acide carboxylique n'ont pas conduit au produit désiré. En effet aucune réaction n'a été observée, la porphyrine **49** étant la seule porphyrine obtenue en fin de manipulation.

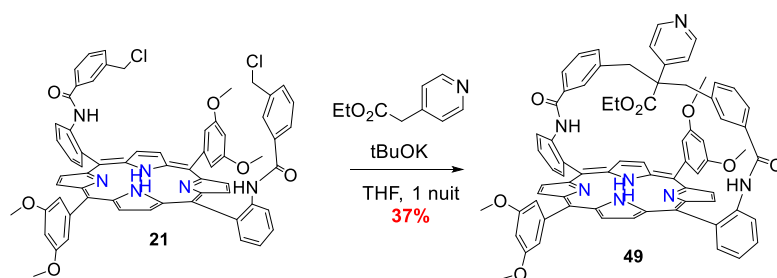


Schéma 50. Synthèse de la porphyrine 49

La porphyrine cyano-acide **43**, quant à elle a pu être obtenue par la même méthode que pour sa congénère bis-anse **39** (Schéma 51). Elle est obtenue en faisant réagir dans un premier temps la porphyrine **21** en solution dans le THF anhydre avec le cyanoacétate d'éthyle en présence d'éthanoate de sodium en solution dans l'EtOH anhydre pendant 1 nuit à température ambiante. Puis une solution de KOH éthanoïque et non anhydre est ajoutée dans le milieu réactionnel pendant une nuit. Après traitement et purification, la porphyrine **43** est obtenue avec un rendement de 98%. Elle a été caractérisée par spectroscopie RMN ¹H, les signaux RMN des protons β-pyrroliques confirment la présence d'une anse avec deux fonctions différentes puisqu'on obtient 4 doublets intégrant chacun pour 2H.

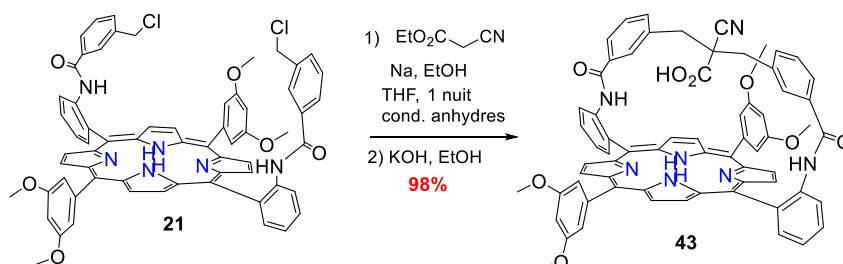


Schéma 51. Synthèse « one pot » de la porphyrine cyano-acide 43.

Enfin la porphyrine mono-anse bis-acide **44** est synthétisée à partir de la porphyrine **22**, intermédiaire de synthèse de la porphyrine **15**, en faisant réagir du trichlorure d'aluminium dans un mélange 4:1 de DCM/Et₂S à 40 °C pendant 24 h (Schéma 52).¹⁰³ La porphyrine **44** est insoluble dans le chloroforme ou dans le dichlorométhane pur ou même en présence de 3% de MeOH, de plus elle est très polaire par la présence de la pince malonique et de deux fonctions résorcinol. Ceci complique grandement sa purification, en effet celle-ci s'opère dans un mélange 95/5 de CHCl₃/CH₃OH en présence d'1% d'AcOH. Mais la porphyrine **44** a quand même pu être obtenue avec un rendement de 54%. Elle a été caractérisée par RMN ¹H, les signaux RMN des protons β-pyrroliques confirment la présence d'une porphyrine à anse symétrique avec 2 doublets intégrant chacun pour 4H.

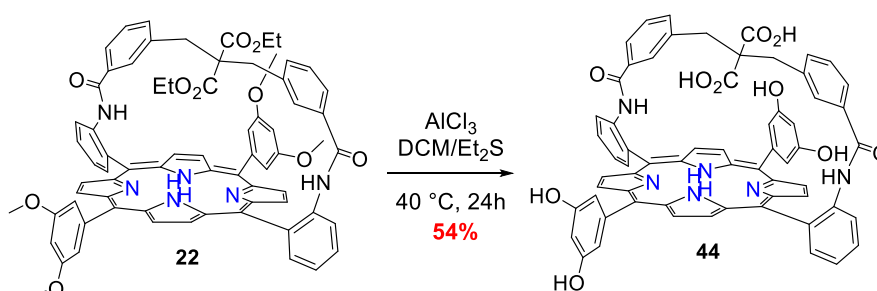


Schéma 52. Synthèse de la porphyrine mono-anse bis-acide 44.

3 Etudes de métallation des porphyrines 39, 43 et 44

3.1 Etudes de métallation de la porphyrine 44 par le Bi(III)

Un titrage par du $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ a été réalisé avec la porphyrine **44** et a été suivi par spectroscopie UV-visible (Figure 120). On peut voir que la métallation est plus lente qu'avec la porphyrine **15**, en effet, en ajoutant 5 éq. de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ au bout de 11h la métallation n'est toujours pas totale. Il faudra ajouter plus de 200 éq. de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$, du tétrabutylammonium acétate (TBAOAc) et chauffer pour que la métallation soit totale. Cela prouve que la porphyrine **44** est un bien plus mauvais chélate pour le Bi(III) que les porphyrines **15** et **4** pour laquelle la métallation est effectué en environ 11 h et 25 min dans les mêmes conditions respectivement. Deux hypothèses peuvent être formulées, tout d'abord la présence des fonctions résorcinol pourrait empêcher la métallation de la porphyrine, en interagissant avec les ions Bi(III), ceci pourrait entraîner des interactions intermoléculaires avec la formation de dimères voire de polymères. La deuxième hypothèse est la suivante, au cours de l'étape de déconvolution du Bi(III), celui-ci serait fortement stabilisé en position HAT par la pince malonique empêchant son insertion dans la porphyrine.

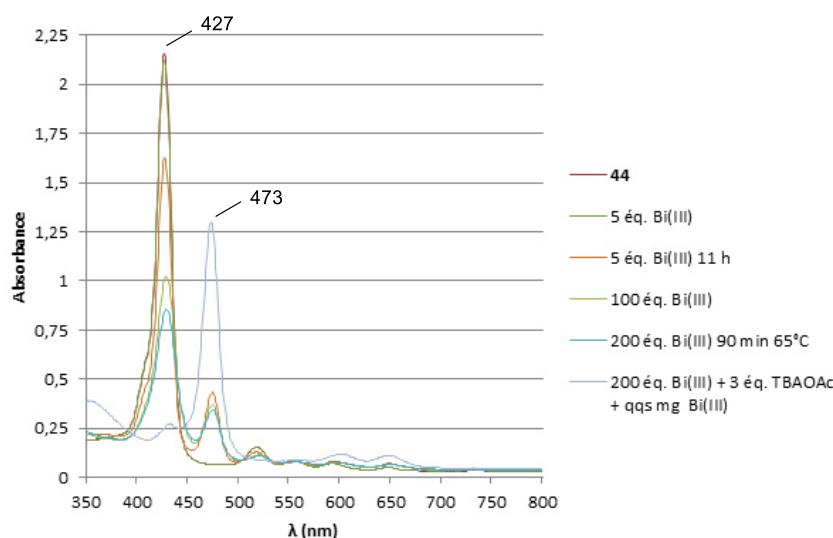


Figure 120. Métallation de la porphyrine **44** par le $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ suivie par spectroscopie UV-visible. Conditions : $C_0 = 8 \mu\text{M}$, DMSO, 10 éq. de DIPEA.

La première hypothèse a été confirmée par une expérience de métallation de la porphyrine **44** suivie par spectroscopie RMN ^1H dans le DMSO- d_6 en présence de DIPEA (Figure 121). En effet, on peut voir qu'à l'ajout de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ à la porphyrine **44** seuls les signaux des protons des groupements résorcinols sont affectés (Figure 121b), ils sont élargis tandis que les signaux des protons H_a et NH pyrroliques sont inchangés. Ceci témoigne d'une interaction du Bi(III) avec les OH des groupements résorcinol sans aucune métallation de la porphyrine. Par contre, lorsque l'on ajoute des ions acétate dans le milieu (Figure 121c), on voit apparaître une nouvelle espèce comportant plus de signaux pour les protons β -pyrroliques (4 doublets contre 2 doublets pour **44**). Au bout d'une nuit, cette nouvelle espèce est présente à 100% dans le milieu et après une vérification par spectroscopie UV-visible nous avons pu l'attribuer au complexe **44**^{Bi}. Cette expérience a bien prouvé que la difficulté de métallation de la porphyrine **44** par le Bi(III) provient de la présence des groupements résorcinol. Et la cinétique lente de métallation semble montrer que le Bi(III) peine à s'insérer dans la porphyrine au moment de l'étape de déconvolution assistée par le carboxylate de l'anse.

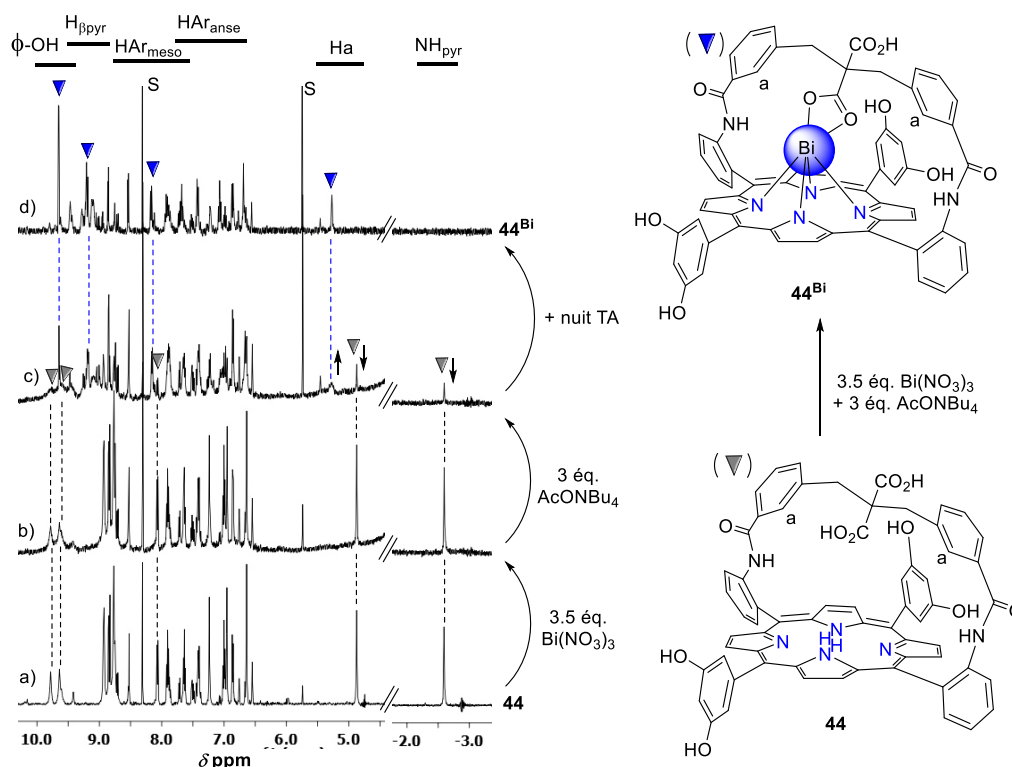


Figure 121. Etude de métallation de la porphyrine mono-anse bis-acide **44** par le $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ réalisée par spectroscopie RMN ^1H . Conditions : DMSO-d_6 , 10 éq. de DIPEA, 500 MHz, 298 K.

3.2 Etudes de métallation de la porphyrine mono-anse cyano-acide **43**

Le comportement de la porphyrine **43** vis-à-vis du $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ a été étudié par spectroscopie RMN ^1H dans le DMSO-d_6 (Figure 122). En ajoutant 1 seul éq. de sels de $\text{Pb}(\text{II})$ on forme quantitativement une nouvelle espèce attribuée au complexe mononucléaire de $\text{Pb}(\text{II})$ **43^{Pb}** par analogie avec la porphyrine **15** (Figure 122b). En effet, la métallation étant instantanée on peut alors supposer une assistance de l'acide carboxylique suspendu et donc une insertion du $\text{Pb}(\text{II})$ du côté de l'anse. Puis en ajoutant jusqu'à 4 éq. de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$, une nouvelle espèce est obtenue de manière instantanée et son spectre RMN ^1H voit apparaître un signal à 0.38 ppm intégrant pour 3H, ce déplacement chimique est situé dans la zone des AcO^- liés (Figure 122e). Ceci prouve que le complexe dinucléaire de plomb **43_{Pb}, PbOAc** est obtenu, dans lequel l'un des $\text{Pb}(\text{II})$ est HAT et l'autre est OOP « externe », ce complexe est vraisemblablement formé grâce à un processus de transmétallation couplé à une translocation comme c'est le cas avec la porphyrine **15**. La présence d'un groupement cyano n'affecte donc pas les propriétés de coordination de la porphyrine mono-anse **43** contrairement à la porphyrine mono-anse bis-acide **44**.

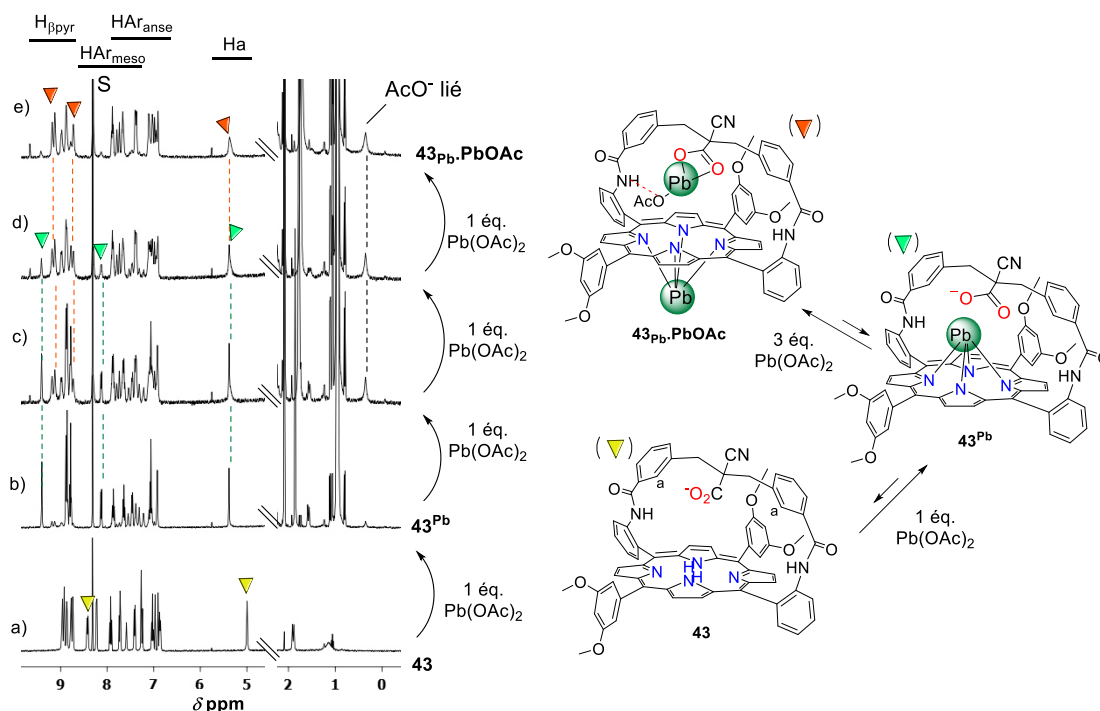


Figure 122. Etude de métallation par le $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ de la porphyrine mono-anse cyano-acide **43** réalisée par spectroscopie RMN ^1H . Conditions : DMSO-d_6 , 10 éq. de DIPEA, 500 MHz, 298 K.

3.3 Etudes de métallation de la porphyrine bis-anse cyano-acide **39**

3.3.1 Coordination du $\text{Pb}(\text{II})$ par la porphyrine **39**

La porphyrine bis-acide bis-cyano **39** a été soumise à la métallation du $\text{Pb}(\text{II})$ par suivi RMN ^1H dans deux conditions différentes, en présence de $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ et en présence de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ (Figure 123). En présence de 2 éq de $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ dans le DMSO-d_6 en présence de DIPEA, il se produit un changement net du spectre RMN ^1H qui témoigne de la formation quantitative d'un complexe dinucléaire de plomb et ce complexe est déjà présent dès l'ajout d'1 éq. de $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ (Figure 123.1b-c).

Son spectre RMN ^1H est caractéristique d'une espèce C_2 -symétrique semblable au complexe **4Pb₂**, par analogie nous pouvons donc attribuer cette espèce dinucléaire au complexe **39Pb₂**, dans lequel chaque atome de $\text{Pb}(\text{II})$ est lié à la porphyrine et à l'anse en coordination SAT. Et cette structure a été confirmée par la structure RX présentée dans la Figure 124a, on peut d'abord observer que les liaisons autour des deux atomes de plomb sont hémi-dirigées, ce qui témoigne de la présence de la paire libre stéréochimiquement active du $\text{Pb}(\text{II})$. De plus, chaque atome de plomb possède une sphère de coordination différente, en effet le Pb_2 est hepta-coordiné, lié aux 3 atomes d'azote de la porphyrine¹³⁹ et à 4 atomes d'oxygène provenant de deux molécules de DMSO, et des deux atomes d'oxygène du carboxylate bis-hapto. Pb_2 est donc de coordination SAT puisqu'il n'est pas lié à tous les atomes d'azote de la porphyrine. Il en est de même pour le Pb_1 , il est également en coordination SAT, par contre il est pentacoordiné aux 3 atomes d'azote de la porphyrine et à 2 atomes d'oxygène provenant du carboxylate de l'anse et d'une molécule de DMSO.

¹³⁹ La distance de Pb_2 avec le 4^{ème} atome d'azote est plus longue que les quatre autres (Distances en Å : $\text{Pb}_2\text{-N}_2 = 3,037$ vs $\text{Pb}_2\text{-N}_1 = 2,790$, $\text{Pb}_2\text{-N}_3 = 2,757$, $\text{Pb}_2\text{-N}_4 = 2,531$) et il en va de même pour Pb_1 (Distances en Å : $\text{Pb}_1\text{-N}_4 = 2,836$ vs $\text{Pb}_1\text{-N}_1 = 2,605$, $\text{Pb}_1\text{-N}_2 = 2,423$, $\text{Pb}_1\text{-N}_3 = 2,657$). De plus les deux pyrroles portant N_2 et N_4 ressortent du plan moyen de la porphyrine et pointent vers des directions opposées.

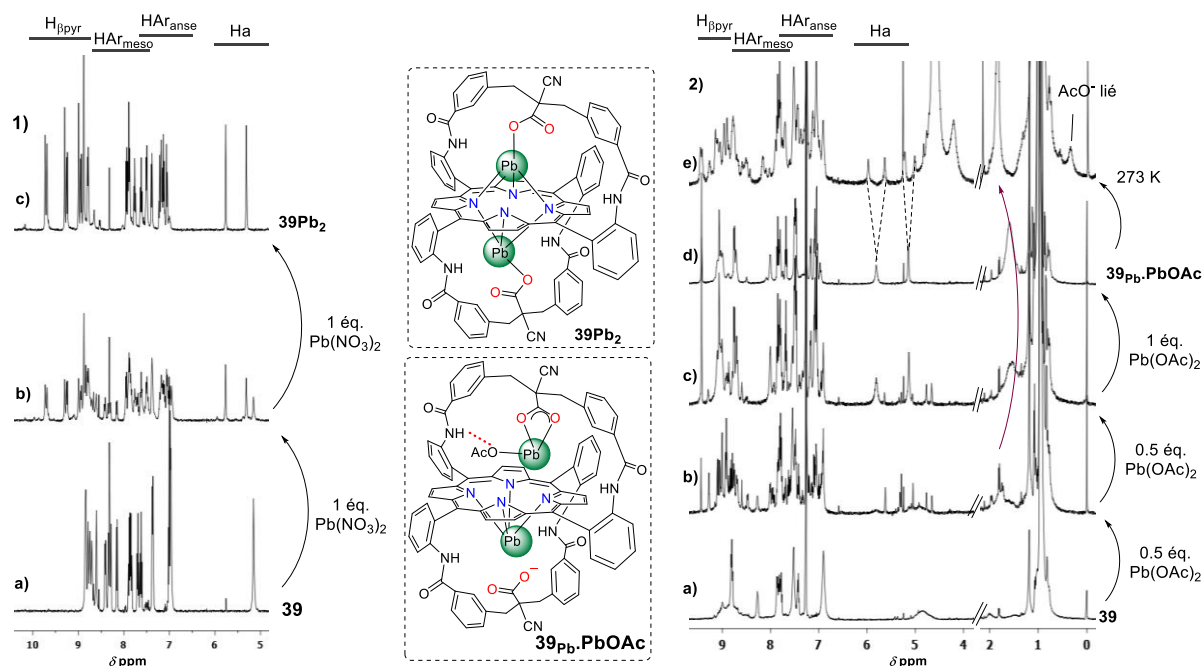


Figure 123. Etudes de métallation de la porphyrine 39 par du Pb(II) suivies par spectroscopie RMN ^1H (500 MHz). 1) Formation du complexe 39Pb_2 par ajout de 2 éq. de $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ à la porphyrine 39 dans le $\text{DMSO}-d_6$ en présence de 10 éq. de DIPEA. 2) Formation du complexe $39_{\text{Pb}}.\text{PbOAc}$ par ajout de 2 éq. de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ à la porphyrine 39 dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1) en présence de 10 éq. de DIPEA.

Ce complexe est donc dissymétrique contrairement à l'espèce observée en solution et à la structure RX du complexe 4Pb_2 déjà décrite (Figure 29). Une structure RX dissymétrique de ce dernier a pu être obtenue, celle-ci est très similaire à la structure de 39Pb_2 (Figure 124b). Effectivement, dans cette structure les deux atomes de Pb(II) sont SAT mais avec des sphères de coordination différentes, de plus les distances entre ces derniers et la porphyrine sont équivalentes à celles obtenues dans la structure de 39Pb_2 (dans 4Pb_2 Pb1-24PM 1.658, Pb2-24PM 1.859, Pb1-Pb2 3.517. et dans 39Pb_2 Pb1-24PM 1.678, Pb2-24PM 1.858, Pb1-Pb2 3.5357). La présence des groupements cyano n'a donc pas d'influence sur la sphère de coordination du plomb.

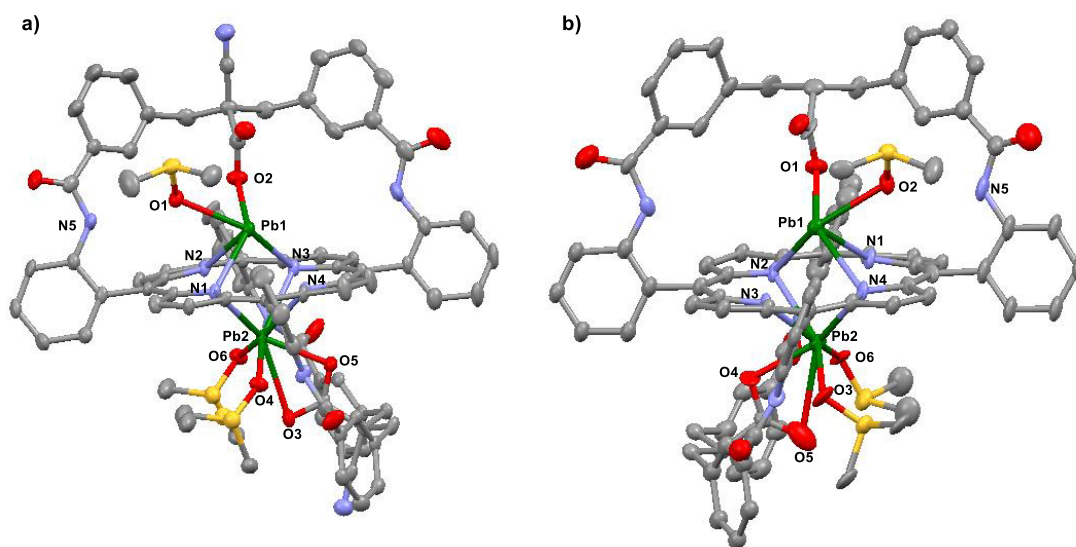


Figure 124.a) Structure RX du complexe 39Pb_2 . Distances en Å : Pb1-N1 2.605, Pb1-N2 2.423, Pb1-N3 2.657, Pb1-N4 2.836, Pb1-O1 2.621, Pb1-O2 2.401, Pb2-N1 2.790, Pb2-N2 3.037, Pb2-N3 2.757, Pb2-N4 2.531, Pb2-O3 2.810, Pb2-O4 2.611, Pb2-O5 2.364, Pb2-O6 2.785, Pb1-24MP 1.678, Pb2-24PM 1.858, Pb1-Pb2 3.536. b) Structure RX dissymétrique obtenue du complexe 4Pb_2 . Distances en Å : Pb1-N1 2.450, Pb1-N2 2.606, Pb1-N3 2.839, Pb1-N4 2.643, Pb1-O1 2.362, Pb1-O2 2.583, Pb2-N1 3.015, Pb2-N2 2.649, Pb2-N3 2.542, Pb2-N4 2.862, Pb2-O3 2.608, Pb2-O4 2.881, Pb2-O5 2.291, Pb2-O6 2.730, Pb1-24PM 1.658, Pb2-24PM 1.859, Pb1-Pb2 3.517.

Concernant l'orientation des deux groupements cyano, il est difficile de calculer un angle d'inclinaison entre eux puisqu'ils sont sur deux droites qui n'appartiennent pas au même plan et qui ne croiseront donc jamais (Figure 125, droites bleue et rouge). Mais on peut dire que les deux plans moyens contenant les fonctions cyano et les carbones formant le W de l'anse forment un angle de 76.24° .

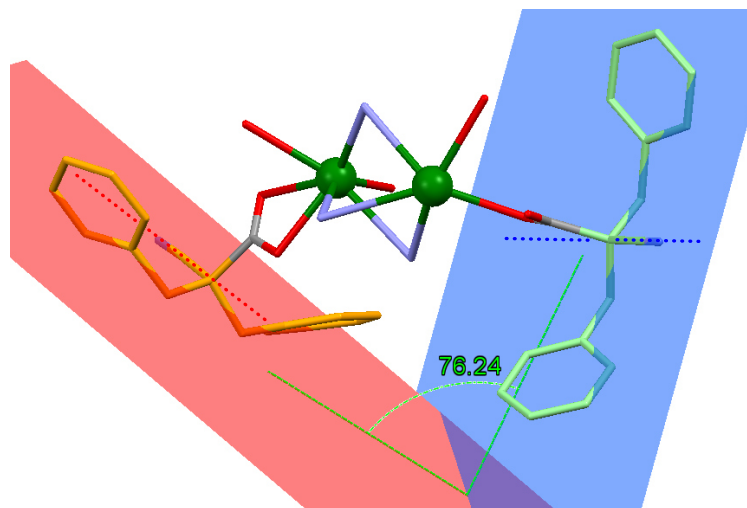


Figure 125. Vue de la structure RX du complexe $39Pb_2$. Seuls les atomes de carbone d'une partie de l'anse, les atomes d'azote de la porphyrine, les cyano et les carboxylates de l'anse sont représentés pour plus de clarté. Les plans rouge et bleu contiennent les atomes de la fonction cyano et les 5 carbones formant le W de chaque anse (en orange et en vert).

Un autre complexe dinucléaire de Pb(II) a pu être mis en évidence, en effet lorsque la porphyrine **39** est mise en présence de 2 éq. de $Pb(OAc)_2$ dans le $CDCl_3/CD_3OD$ en présence de DIPEA, il se forme également quantitativement et instantanément un nouveau complexe dont le spectre RMN 1H a l'allure d'une espèce C_2 -symétrique à température ambiante mais pourtant ce spectre est différent de celui attribué à $39Pb_2$ (Figure 123.2.d). Les signaux sont élargis, comme s'ils étaient moyennés et ceci témoigne d'un échange au sein de ce nouveau complexe que confirme la RMN 1H réalisée à 273 K (Figure 123.2.e). On peut voir qu'à cette température les signaux élargis se sont dédoublés pour donner un spectre dissymétrique, de plus le signal d'un AcO^- lié est présent à 0.4 ppm. Tous ces résultats prouvent la présence d'un Pb(II) HAT coexistant avec un Pb(II) OOP nous permettant d'attribuer cette nouvelle espèce au complexe $39_{Pb} \cdot PbOAc$. Ce dernier étant de type C_2 -symétrique à température ambiante, il présente une dynamique d'échange rapide entre deux états dégénérés mais en absence d'analyses RMN à température variable nous ne pouvons affirmer que cet échange soit intramoléculaire. La porphyrine bis-anse cyano-acide **39** présente donc les mêmes propriétés de coordination du Pb(II) que la porphyrine **4**.

3.3.2 Coordination du Cd(II) par la porphyrine **39**

Par la suite, des études de métallation du Cd(II) ont été entreprises avec la porphyrine **39**, ces études ont été réalisées par spectroscopie RMN 1H dans le $CDCl_3/CD_3OD$ (9:1) en présence de DIPEA (Figure 126). L'ajout d'1 seul équivalent de $Cd(OAc)_2$ conduit quantitativement et instantanément à un complexe mononucléaire de Cd(II) comme en témoigne la modification du spectre RMN 1H (Figure 126b). Ce complexe possède un spectre de type C_2 -symétrique puisque les signaux des 4 protons $H_{a/a'}$ et $H_{b/b'}$ sont 2 singulets intégrant chacun pour 2H. Ceci témoigne d'une dynamique de l'ion métallique de cadmium au sein du complexe. Si on compare avec le complexe 4_{Cd} ,⁹⁶ le Cd(II) est en échange entre les deux faces de la porphyrine en passant au travers du cycle porphyrinique, on peut

donc supposer que le complexe mononucléaire de Cd(II) est le complexe **39_{Cd}**. Maintenant si on ajoute 1 éq. de Cd(OAc)₂ au complexe **39_{Cd}** on forme un nouveau complexe dinucléaire de Cd(II) dont le spectre RMN ¹H est de type C₂-symétrique à température ambiante puisque les signaux des 4 protons H_a et H_b sont 2 singulets intégrant chacun pour 2H (Figure 126c). Mais lorsque l'on abaisse la température, ces deux signaux se dédoublent à 233 K, et cela s'accompagne d'un déblindage du signal des ions acétate libres en solution jusqu'à ce que le signal d'un AcO⁻ lié apparaisse à -0.09 ppm à 233 K (Figure 126d-g). Tout ceci témoigne de la formation du complexe **39_{Cd}.CdOAc** dans lequel un des Cd(II) est en coordination OOP et l'autre en coordination HAT, fournissant un nouvel exemple de complexe dinucléaire de Cd(II) dynamique en solution. Des études RMN à température variable seront entreprises afin de prouver que le mouvement des atomes de Cd(II) est intramoléculaire comme c'est le cas dans le complexe **4_{Cd}.CdOAc**.⁹⁶

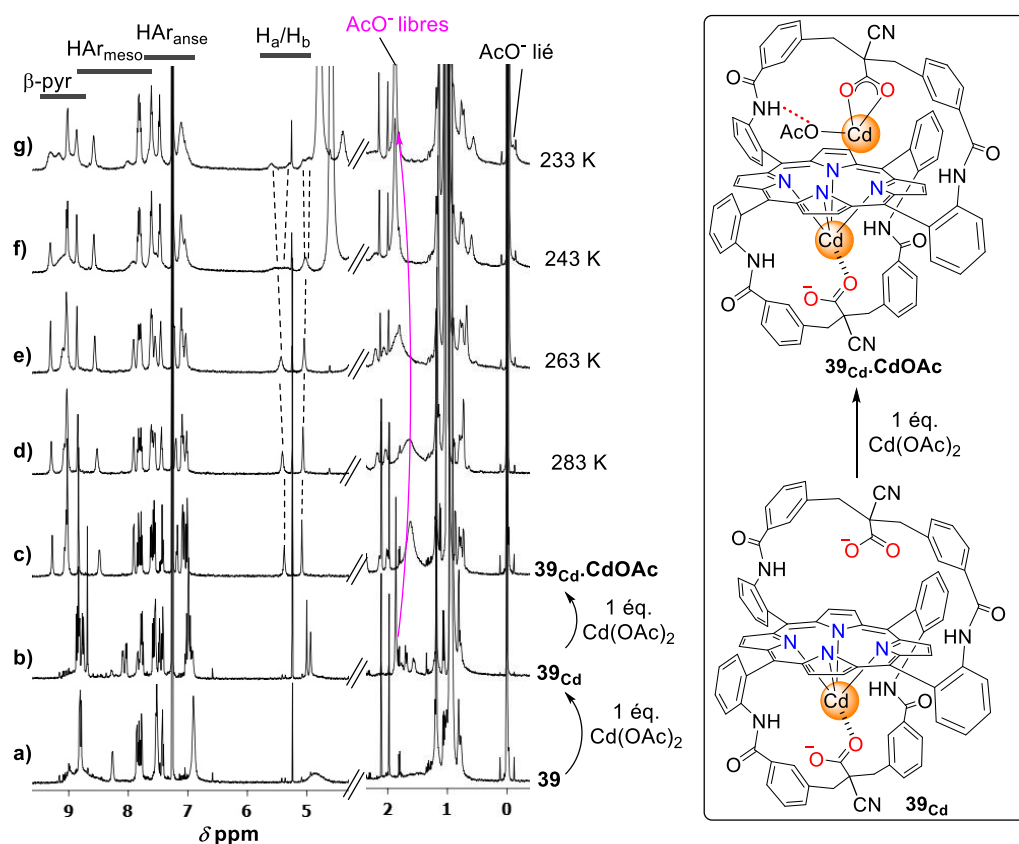


Figure 126. Formation des complexes **39_{Cd}** et **39_{Cd}.CdOAc** suivie par spectroscopie RMN ¹H. Conditions : CDCl₃/CD₃OD (9:1), 10 éq de DIPEA (500 MHz, 233-298 K).

La structure RX de **39Cd₂**, complexe dinucléaire de Cd(II), a pu être obtenue à partir du complexe **39_{Cd}.CdOAc** (Figure 127a). En effet, quand on met le complexe **39_{Cd}.CdOAc** à cristalliser, l'AcO⁻ lié se décoordine du Cd(II) HAT pour conduire au complexe **39Cd₂**. Ceci a déjà été observé avec les complexes **4_{Cd}.CdOAc** et **4_{Pb}.PbOAc** qui cristallisent sous la forme des complexes **4Cd₂** et **4Pb₂** respectivement.^{95,96} Dans le complexe **39Cd₂** les deux atomes de Cd(II) sont en coordination OOP, heptacoordiné au 4 atomes d'azote de la porphyrine et à 3 atomes d'oxygène provenant du carboxylate de l'anse, d'une molécule de MeOH et d'une molécule de DMSO. Cette structure est semblable à celle du complexe **4Cd₂** déjà décrite (Figure 127b),⁹⁶ en effet les atomes de Cd(II) ressortent du plan de la porphyrine avec une distance quasi-identique (pour **39Cd₂** distances en Å = Cd2- 24PM 1.521, Cd1-24PM 1.471, Cd2-Cd1 2.992 et pour **4Cd₂** distances en Å = Cd2-24PM 1.510,

Cd1-24PM 1.441, Cd2-Cd1 2.952) et ceci témoigne de l'innocence des fonctions cyano vis-à-vis de la coordination du Cd(II).

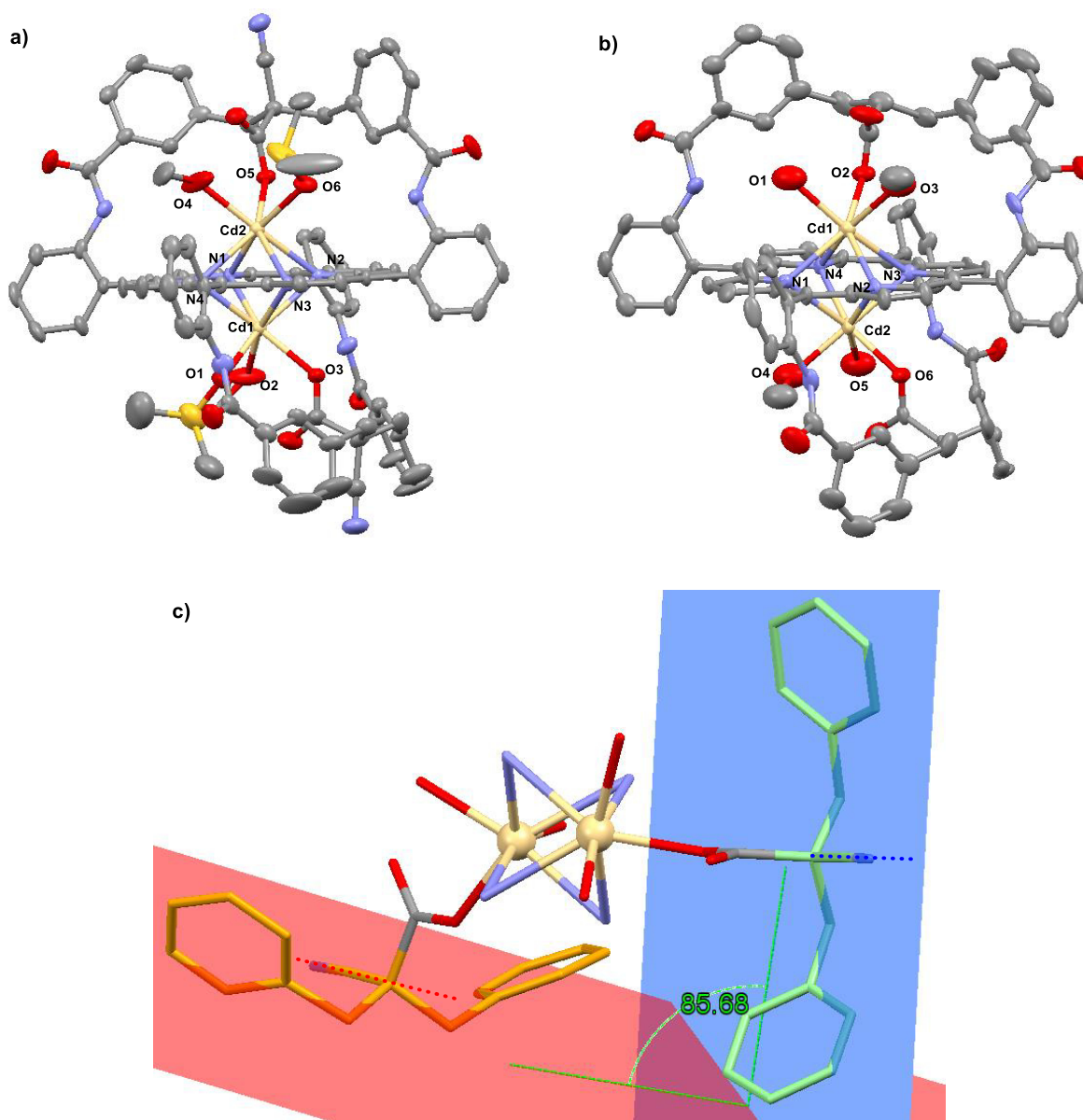


Figure 127. (a) Structure RX de 39Cd_2 . Distances en Å = Cd2-N4 2.543, Cd2-N1 2.439, Cd2-N3 2.632, Cd2-N2 2.480, Cd2-O4 2.323, Cd2-O5 2.270, Cd2-O6 2.321, Cd1-O1 2.413, Cd1-O3 2.267, Cd1-O2 2.286, Cd1-N4 2.452, Cd1-N1 2.596, Cd1-N3 2.408, Cd1-N2 2.563, Cd2- 24PM 1.521, Cd1-24PM 1.471, Cd2-Cd1 2.992. Les atomes d'hydrogène et les molécules de solvant ont été retirés par souci de clarté. (b) Structure RX de 4Cd_2 . Distances en Å = Cd2-N4 2.501, Cd2-N1 2.535, Cd2-N3 2.462, Cd2-N2 2.537, Cd2-O5 2.583, Cd2-O4 2.273, Cd2-O6 2.222, Cd1-N4 2.498, Cd1-N1 2.455, Cd1-N3 2.515, Cd1-N2 2.473, Cd1-O1 2.350, Cd1-O2 2.242, Cd1-O3 2.386, Cd1-24PM 1.510, Cd2-24PM 1.441, Cd2-Cd1 2.952. Les atomes d'hydrogène et les molécules de solvant ont été retirés par souci de clarté. (c) Vue de la structure RX de 39Cd_2 , seuls les atomes de carbone d'une partie de l'anse, les atomes d'azote de la porphyrine, les cyano et les carboxylates de l'anse sont représentés. Les plans rouge et bleu contiennent les atomes de la fonction cyano et les 5 carbones formant le W de chaque anse (en orange et en vert).

Comparons maintenant l'orientation des fonctions cyano dans la structure de 39Cd_2 et de 39Pb_2 . L'angle entre les deux plans moyens contenant les fonctions cyano et les atomes de carbone formant le W de l'anse est de 85.68° et de 76.24° respectivement (Figure 127c). La nature de l'ion métallique coordonné à la porphyrine a donc une grande influence sur l'orientation des groupements cyano. Mais il faudra obtenir une structure RX d'un complexe mononucléaire (dans lequel une seule anse sera structurée) ou dinucléaire OOP/HAT (dans lequel les deux anses n'auront pas la même

position et structure) de la porphyrine **39** pour pouvoir les comparer et donc visualiser l'influence du mode de coordination du métal (OOP, SAT ou HAT) sur l'orientation des fonctions cyano.

3.3.3 Coordination du Hg(II) par la porphyrine **39**

Nous sommes allés plus loin dans l'étude des propriétés de coordination de la porphyrine **39**, en nous intéressant au Hg(II). L'ajout d'1 éq. de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ à la porphyrine **39** dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ en présence de DIPEA, conduit quantitativement et instantanément à la formation du complexe mononucléaire de Hg(II) **39_{Hg}** (Figure 128), celui-ci présente un spectre RMN ^1H C_2 -symétrique, avec seulement 2 signaux pour les protons $\text{H}_{a/a'}$ et $\text{H}_{b/b'}$, ceci témoigne d'un échange rapide du Hg(II) entre les deux faces de la porphyrine en passant à travers l'anneau comme il a été décrit précédemment avec le complexe **4_{Hg}**.¹¹⁶ Lorsque le spectre de ce complexe est enregistré à 263 K (Figure 128c), on voit que celui-ci est dissymétrique avec 4 singulets pour les protons $\text{H}_{a/a'}$ et $\text{H}_{b/b'}$. En ajoutant encore 1 éq. de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ au complexe **39_{Hg}**, le spectre change encore instantanément ce qui traduit la formation d'un complexe dinucléaire de Hg(II), ses signaux sont très aplatis mais en baissant la température à 243 K, le spectre devient dissymétrique témoignant d'une dynamique au sein du complexe à température ambiante. Mais surtout on voit apparaître un signal à -0.21 ppm intégrant pour 3H attribué à un AcO^- lié. Par comparaison avec le complexe **4_{Pb}.PbOAc**, on peut dire que le complexe dinucléaire formé est alors le complexe **39_{Hg}.HgOAc** et ceci est le premier exemple d'un Hg(II) HAT au sein des porphyrines à anse(s) développées au laboratoire.

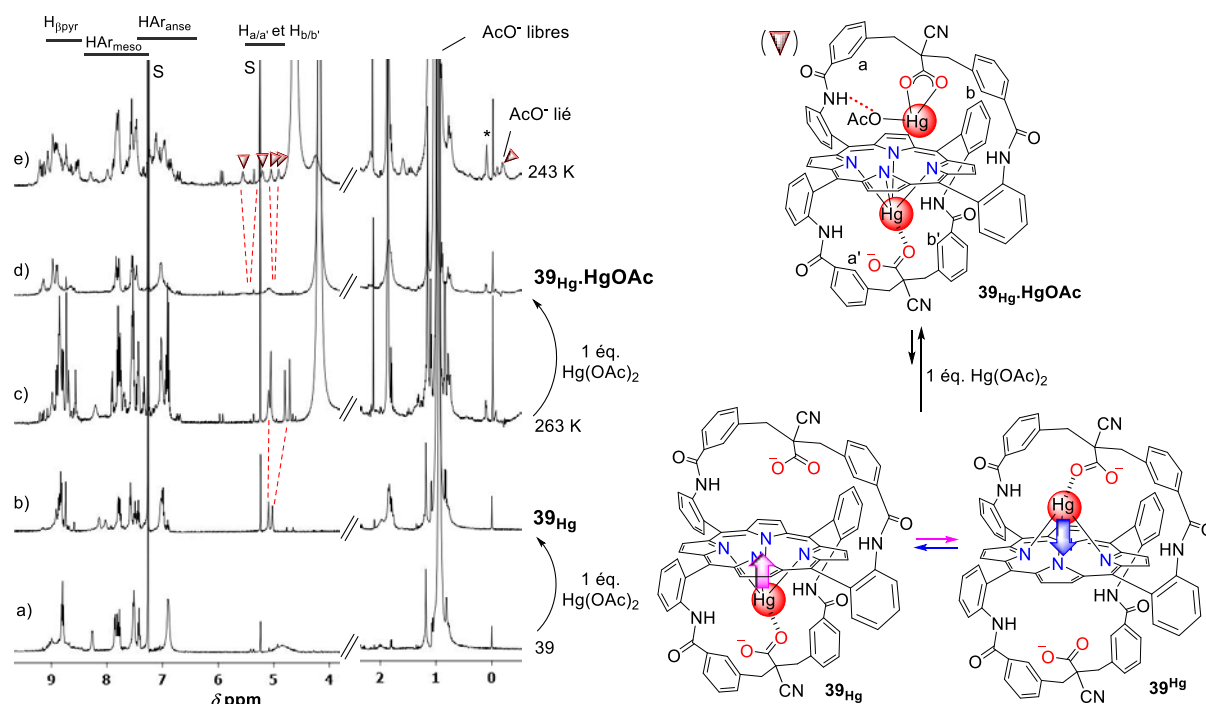


Figure 128. Etude de métallation de la porphyrine **39** par du $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ suivie par spectroscopie RMN ^1H dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ en présence de DIPEA. Conditions : $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1), 10 éq de DIPEA, (243-298 K, 500 MHz). * = impurété.

La formation du complexe **39_{Hg}.HgOAc** a été confirmée par spectroscopie RMN 2D ROESY à basse température (Figure 129), en effet on peut voir une tache de corrélation entre les ions acétate libres en solution et le singulet situé à -0.21 ppm. Cette corrélation prouve que ce signal correspond bien à un acétate lié au Hg(II). Le complexe **39_{Hg}.HgOAc** possède en réalité deux états dégénérés en équilibre, des études de RMN à température variable seront alors entreprises afin de savoir si la

dynamique des ions métalliques est intramoléculaire fournissant ainsi le premier exemple de balancier de Newton avec des atomes de mercure.

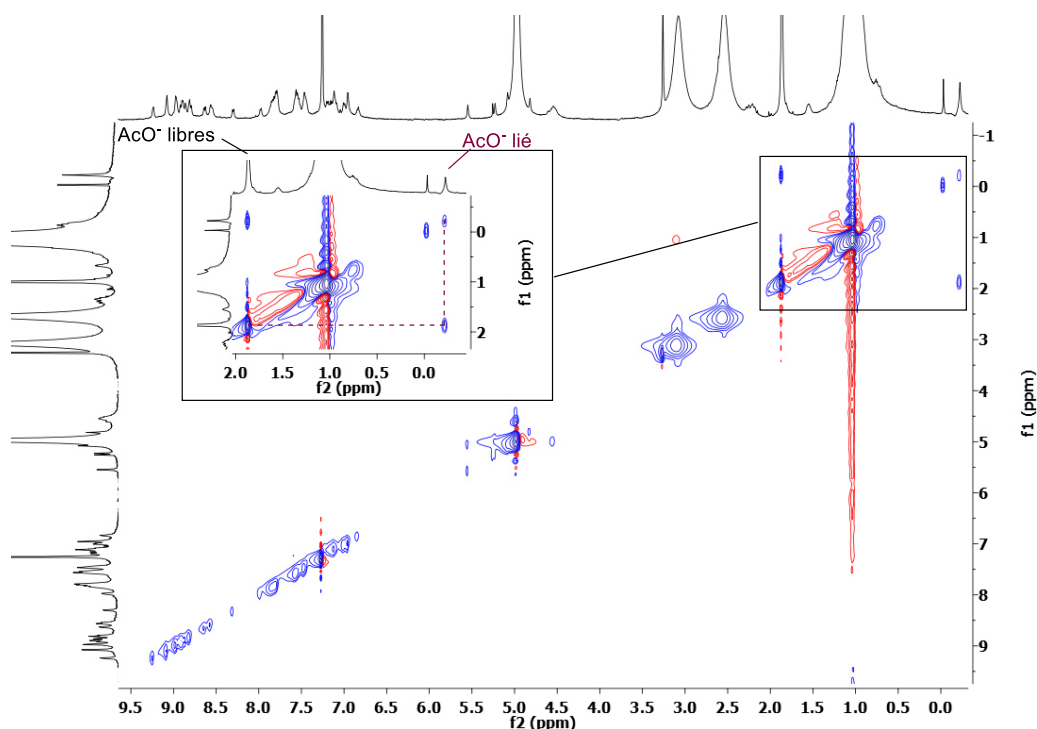


Figure 129. Mise en évidence du 1^{er} exemple de Hg(II) HAT dans un complexe porphyrinique de mercure. Expérience RMN 2D ROESY réalisée dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (9:1), 10 éq de DIPEA à 223 K (500 MHz).

Fort de ce résultat, un test de formation du complexe hétérodinucléaire de Pb(II) et de Hg(II) a été réalisé avec succès, avec la porphyrine **39** par RMN ^1H en ajoutant 1 éq. de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ puis 1 éq. de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ conduisant quantitativement à une seule espèce (Figure 131c). Le spectre RMN ^1H de ce complexe est dissymétrique à température ambiante, et comprend probablement un métal HAT au sein du complexe puisque le signal des AcO^- est large et légèrement blindé (Figure 131c). Mais dans ce complexe Hg(II)/Pb(II), les deux ions métalliques ont la possibilité d'être HAT ou d'être tous les deux SAT (Figure 130).

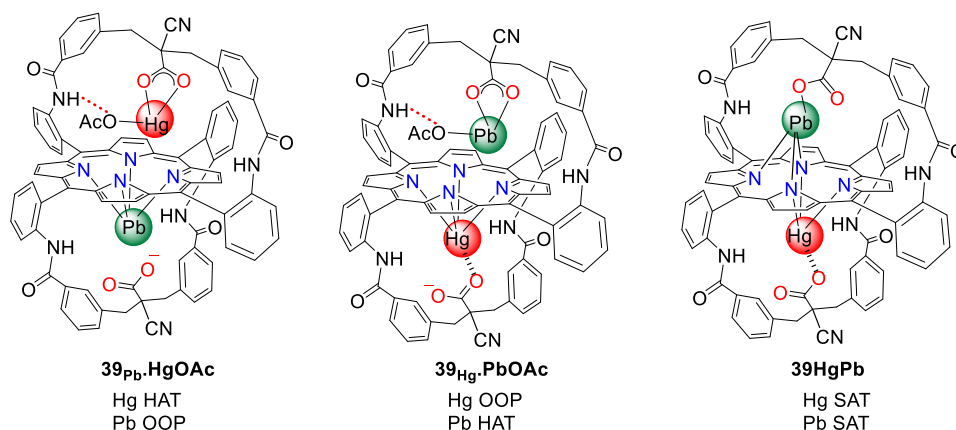


Figure 130. Les différentes structures possibles du complexe hétéro-bimétallique de Hg(II)/Pb(II) obtenu avec la porphyrine **39**.

Des expériences RMN ^1H ont donc été entreprises à basses températures pour pouvoir conclure d'une structure, en effet le signal de l'acétate lié à un Pb(II) est différent de celui lié à un Hg(II) (0.4 ppm et -0.21 ppm respectivement), on pourra donc statuer de la structure obtenue en

fonction de la présence ou non du signal de l'AcO⁻ lié et de son déplacement chimique s'il est présent (Figure 131f). Le spectre RMN ¹H à 233 K de ce complexe présente un signal à 0.4 ppm qui correspond à celui d'un AcO⁻ lié à un atome de plomb, ceci nous permet de proposer une structure pour ce complexe. Par comparaison avec le complexe **4**_{Hg}·**PbOAc**,⁹⁹ nous avons donc proposé le complexe **39**_{Hg}·**PbOAc** dans lequel le Hg(II) serait coordonné à la porphyrine en coordination OOP et le Pb(II) serait suspendu à l'anse en coordination HAT. Bien que la présence du groupement cyano ait pu stabiliser un Hg(II) HAT, le Pb(II) HAT reste le métal le plus stable.

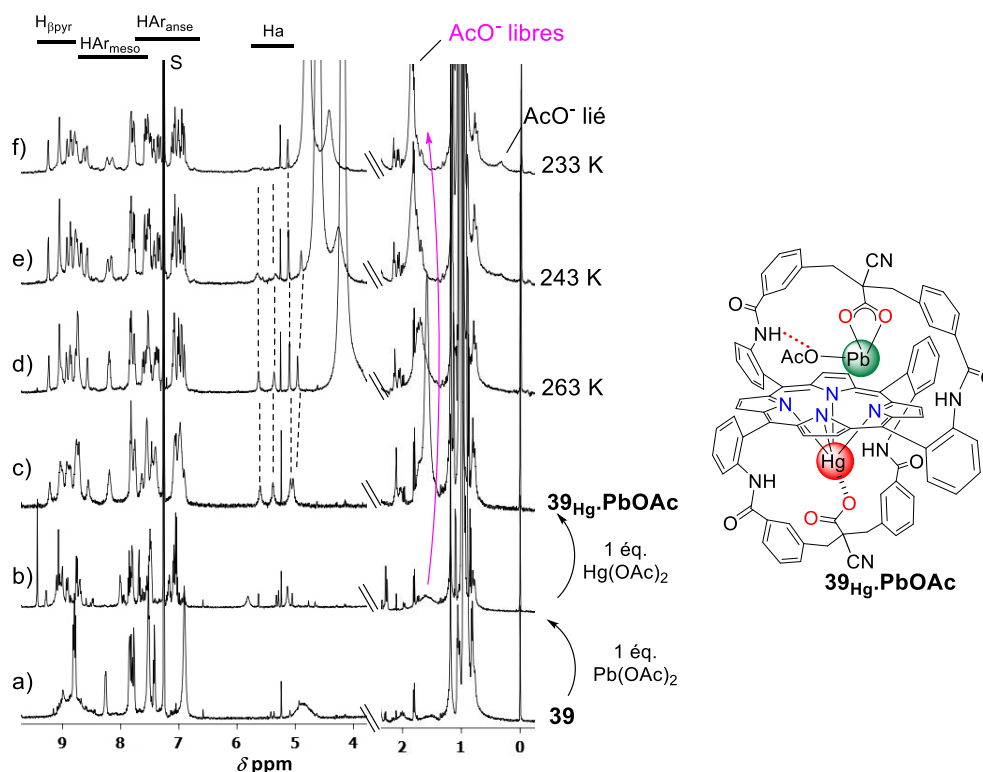


Figure 131. Formation du complexe **39**_{Hg}·**PbOAc** suivie par spectroscopie RMN ¹H. Conditions : CDCl₃/CD₃OD (9:1), 10 éq. de DIPEA (500 MHz). S = solvant.

4 Conclusion

La synthèse de 3 nouveaux ligands a été réalisée, les porphyrines **39**, **43**, et **44** possèdent toutes en position α de l'acide carboxylique suspendu, un groupement donneur potentiellement capable d'interagir avec un ion métallique exogène. Les propriétés de coordination de ces ligands ont été étudiées et plusieurs résultats intéressants ont été obtenus.

Tout d'abord, la présence d'un deuxième acide et de fonctions résorcinol sur la porphyrine **44** semble défavoriser la métallation de celle-ci par le Bi(III) et ceci semble compromettre l'obtention d'un complexe supramoléculaire de coordination avec cette porphyrine puisqu'on ne pourra contrôler le métal coordonné à la porphyrine. Par contre en ce qui concerne la porphyrine mono-anse **43** les propriétés de coordination du Pb(II) sont conservées puisque le complexe **43**_{Pb}·**PbOAc** a pu être obtenu instantanément en ajoutant de l'acétate de plomb, comme c'est le cas avec sa porphyrine analogue, le ligand **15**.

Les propriétés de coordination de la porphyrine **39** ont été étudiées avec des ions métalliques tels que le Pb(II), le Hg(II) et le Cd(II) et il a été prouvé que la présence des fonctions cyano ne défavorisait pas la coordination de ces métaux puisque les complexes **39**Pb₂, **39**_{Pb}·**PbOAc**,

39_{Cd}, **39_{Cd}.CdOAc**, **39_{Hg}**, **39_{Hg}.PbOAc** et **39_{Hg}.HgOAc** ont pu être caractérisés par spectroscopie RMN ¹H. Au contraire, les groupements cyano favorisent même la formation d'un Hg(II) HAT lié au carboxylate de l'anse et à un ion acétate conduisant au complexe **39_{Hg}.HgOAc** permettant la mise en évidence du premier exemple d'un ion métallique de Hg(II) HAT au sein d'un complexe porphyrinique de mercure.

Les structures RX des complexes **39Cd₂** et **39Pb₂** ont pu être obtenues et elles sont semblables aux structures des complexes analogues **4Cd₂** et **4Pb₂** confirmant que la présence des groupements cyano n'empêche pas une coordination du Pb(II) et du Cd(II) et surtout qu'elle n'affecte pas leur sphère de coordination (Figure 132). Par ailleurs, la nature de l'ion métallique coordonné à la porphyrine affecte l'orientation des fonctions cyano et par conséquent affectera la géométrie du complexe supramoléculaire de coordination s'il est obtenu (Figure 132).

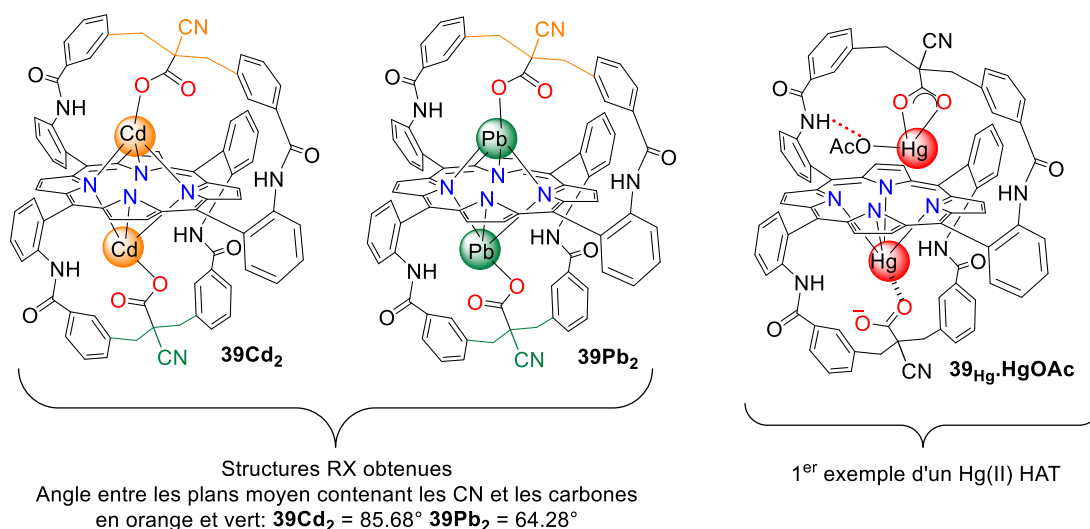


Figure 132. Résultats les plus significatifs : structures RX des complexes **39Cd₂** et **39Pb₂** ainsi que le mise en évidence du 1^{er} exemple d'un Hg(II) HAT au sein d'un complexe dinucléaire de mercure.

La prochaine étape sera donc de pouvoir obtenir un complexe supramoléculaire de coordination fini ou infini auto-assemblé grâce aux fonctions cyano des porphyrines **39** et **44** et à l'ajout de métaux spécifiques de ces fonctions tels que le Pd(II) ou le Pt(II).

Conclusion Générale et Perspectives

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

Mes travaux de thèse peuvent être répartis en deux grandes thématiques de recherche, d'une part la synthèse et l'étude de chélates du ^{213}Bi pour une application en α -radio-immunothérapie (α -RIT), et d'autre part, l'étude de coordination des porphyrines à anse(s) avec acide(s) carboxylique(s) suspendu(s) afin d'avoir accès à une nouvelle chimie supramoléculaire de coordination.

Concernant l' α -RIT, les porphyrines à anses développées au laboratoire présentent des cinétiques rapides d'insertion du Bi(III) qui permettent de les envisager en tant que chélates du ^{213}Bi , α -émetteur de court temps de demi-vie. Il existe peu de chélates qui remplissent tous les critères requis pour la complexation de ce radioélément qui sont une cinétique rapide d'insertion de l'isotope radioactif et une grande stabilité *in vivo* du complexe formé. La porphyrine bis-anse bis-acide **4** avait présenté des résultats encourageants lors d'études précédentes d'insertion du ^{213}Bi , en effet 75% et 35% d'insertion avaient été obtenus à 75° C et 40 °C respectivement. Au cours de mon travail de thèse, le processus de transmetallation Pb \rightarrow Bi observé au sein de la porphyrine **4** avec les ions métalliques « froids » a pu être transposé au ^{213}Bi , isotope « chaud ». Effectivement, l'ajout de Pb(OAc) $_2$ dans le milieu de radio-marquage permet d'accélérer et donc d'augmenter l'insertion du ^{213}Bi au sein de la porphyrine **4** pour atteindre des taux avoisinant les 80% à température ambiante (Figure 133). Ce phénomène de transmetallation est sans précédent avec des porphyrines ou quelconque chélate du ^{213}Bi .

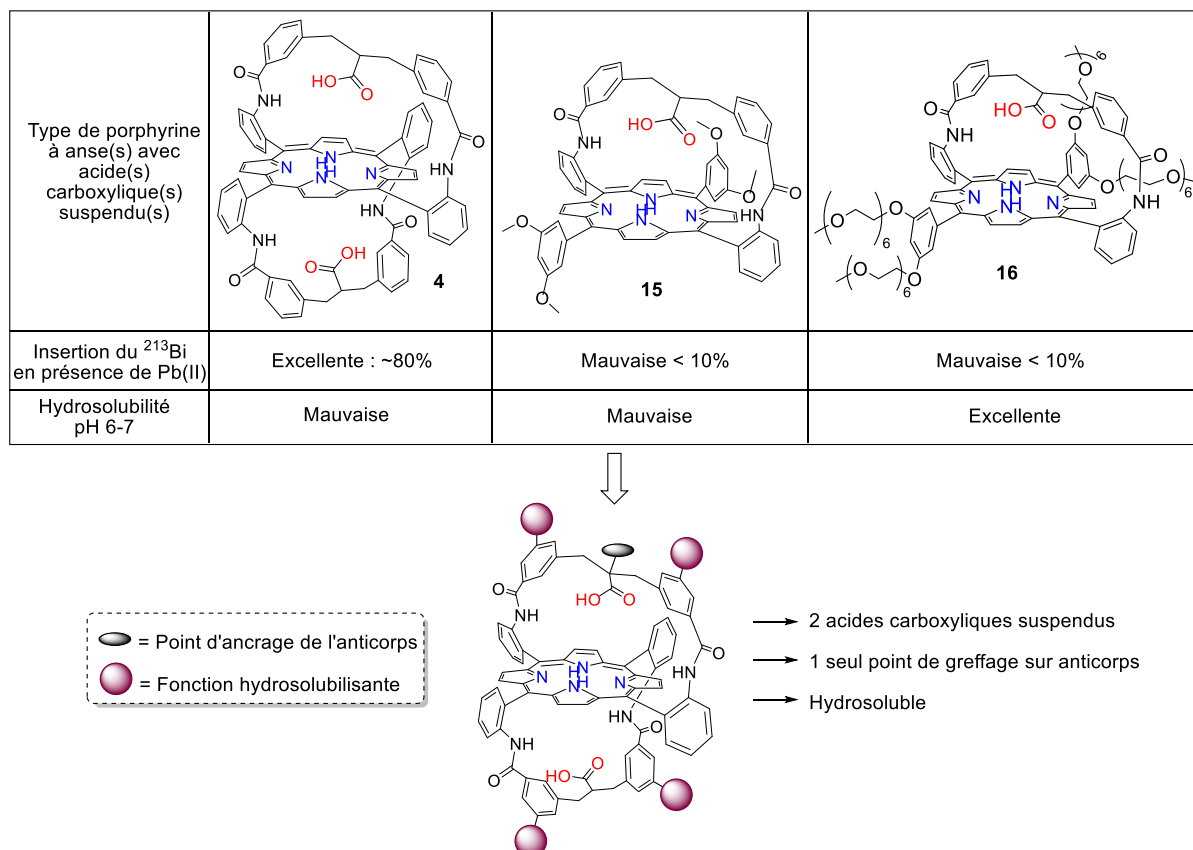


Figure 133. Résultats obtenus pour une application en α -radio-immunothérapie et design idéal d'une porphyrine bis-anse BFC soluble dans l'eau.

Le taux d'insertion du ^{213}Bi dans la porphyrine **4** obtenu dans nos conditions optimales est similaire à celui du CHX-DTPA, celui-ci étant le meilleur chélate connu pour la complexation du ^{213}Bi , bien que les quantités de **4** utilisées soient 32 fois supérieures. En effet, des études de compétition réalisées entre la porphyrine **4** et le CHX-DTPA ont prouvé que ce dernier possède une bien meilleure affinité pour le ^{213}Bi . Néanmoins ces résultats ont été obtenus en solvants aqueux et les propriétés de métallation du Bi(III) par les porphyrines à anse(s) développées au laboratoire n'ont jamais été étudiées dans l'eau d'où l'intérêt de synthétiser une porphyrine hydrosoluble à anse(s) avec acide(s) suspendu(s) afin de savoir si l'assistance de l'acide carboxylique a toujours lieu en milieu aqueux. La synthèse de la porphyrine hydrosoluble **16** mono-anse monoacide possédant 4 fonctions hexaéthylène glycol (HEG) a donc été réalisée (Figure 133), l'avantage de ces groupements est qu'ils sont à la fois solubles en milieu organique et aqueux. Après confirmation des propriétés de coordination de cette nouvelle porphyrine vis-à-vis du Pb(II) et du Bi(III) en milieu organique, cette dernière a été soumise à des tests de radio-marquage au ^{213}Bi en présence de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ au même titre que deux autres chélates, la porphyrine mono-anse mono-acide **15** (Figure 133) ainsi que la porphyrine bis-anse mono-acide **14**, analogue de la porphyrine immunoconjuguée. Ces tests ont apporté des résultats décevants, puisque dans les conditions optimales développées avec la porphyrine **4**, le taux d'insertion du ^{213}Bi n'a jamais dépassé les 10% avec les porphyrines **14**, **15** et **16**. Ces trois porphyrines possèdent un point commun, elles sont toutes mono-acide contrairement à la porphyrine **4** qui est bis-acide, ces résultats ont donc prouvé que la présence d'un deuxième acide sur la deuxième anse de la porphyrine était essentielle à la complexation du ^{213}Bi . Par ailleurs deux ligands bifonctionnels (BFC) ont été synthétisés, les porphyrines **20** (portant une fonction NHS) et **38** (portant deux fonctions NCS), puis soumis à des tests de greffage sur anticorps mais cela sans succès. Ces tests semblent montrer la formation d'agrégats plutôt que celle de porphyrines immunoconjuguées et ceci peut s'expliquer par la très faible hydrosolubilité des porphyrines bis-anse. Tous ces travaux ont permis de conclure que les porphyrines à anse(s) avec acide(s) carboxylique(s) suspendu(s) actuellement développées au laboratoire ne sont pas des chélates idéaux pour une application en α -RIT. Pour poursuivre ces travaux, il faudra revoir la synthèse de nos chélates pour que ceux-ci possèdent deux anses portant un acide carboxylique suspendu, un seul point de greffage à l'anticorps ainsi que des fonctions hydrosolubilisantes (Figure 133).

Les chapitres 3 et 4 de mon manuscrit sont consacrés à l'exploration d'une nouvelle chimie supramoléculaire de coordination. En premier lieu, nous avons envisagé d'obtenir, par oxydo-réduction réversible, l'induction d'une double translocation des ions métalliques au sein de complexes hétéro-dinucléaires de la porphyrine **4**, ceci serait un exemple de commutateur moléculaire entre deux états stables (Figure 134a). Nous avons choisi d'utiliser du thallium sous ses deux formes oxydées stables, le Tl(I) et le Tl(III), en supposant que dans un premier état le Tl(I) serait lié à l'anse en coordination HAT et l'autre métal **M** serait OOP et dans l'autre état le Tl(III) serait coordonné à la porphyrine en coordination OOP alors que le même métal **M** serait HAT. Premièrement, le complexe mononucléaire de Tl(III) **4**_{Tl(III)} ainsi qu'un mélange de complexes homo-bimétallique de Tl(I) **4.2Tl(I)** et **4Tl(I)**₂ ont pu être obtenus, en ajoutant du $\text{Tl}(\text{OAc})_3$ et du TIOAc à la porphyrine **4** respectivement. De plus, il a été possible de former avec une bonne sélectivité de coordination le complexe **4**_{Tl(III)}.**Tl(I)**, premier exemple de complexe dinucléaire de thallium à valence mixte (avec le Tl(III) coordonné à la porphyrine et le Tl(I) lié à l'anse), en ajoutant du $\text{Tl}(\text{OAc})_3$ et du TIOAc à la porphyrine **4**. Les complexes **4**_{Tl(III)} et **4**_{Tl(III)}.**Tl(I)** sont le siège de dynamiques d'ion(s) métallique(s) propres à nos ligands, en effet ces deux complexes possèdent deux formes dégénérées en équilibre. Dans le complexe **4**_{Tl(III)}, le Tl(III) est en échange intramoléculaire entre les deux faces de la porphyrine

grâce à son passage au travers de celle-ci. Par contre dans le complexe $4_{\text{Tl(III)}}\cdot\text{Ti(I)}$, le Tl(III) est en échange intramoléculaire tandis que le Tl(I) est en échange intermoléculaire, la dynamique de ce complexe fournit donc un nouvel exemple de balancier de Newton « défectueux ». Par ailleurs, des études de photo-réactivité des complexes $4_{\text{Tl(III)}}\cdot\text{Ti(I)}$, $4\cdot\text{Ti(I)}$ et 4Ti(I)_2 ont permis de mettre en évidence un phénomène sans précédent de photo-oxydation du Tl(I) et de photodissociation des complexes de Tl(III). En effet, l'exposition du mélange de complexes $4\cdot\text{Ti(I)}$ et 4Ti(I)_2 à la lumière indirecte du soleil conduit à la formation du complexe $4_{\text{Tl(III)}}\cdot\text{Ti(I)}$ en 36 h en présence de dioxygène et de DIPEA, témoignant de la photo-oxydation du Tl(I) en Tl(III) (Figure 134b). Ce phénomène est sans précédent avec des complexes porphyriniques de thallium. En ce qui concerne le phénomène de photodissociation, en exposant les complexes $4_{\text{Tl(III)}}\cdot\text{Ti(I)}$ et $4_{\text{Tl(III)}}$ à la lumière directe du soleil ou devant une lampe pendant 39 h, on observe une démétallation des porphyrines conduisant à la formation de la porphyrine **4** base libre sans aucune dégradation du macrocycle. En outre, nous avons été en mesure d'effectuer 3 cycles de formation/photodissociation du complexe $4_{\text{Tl(III)}}$ sans dégradation de la porphyrine **4** en ajoutant 1.5 éq. de Ti(OAc)_3 à chaque cycle. Nous avons également pu obtenir 2 cycles de photo-formation/photodissociation du complexe dinucléaire à valence mixte $4_{\text{Tl(III)}}\cdot\text{Ti(I)}$ sans dégradation du macrocycle en ajoutant 5 éq. de TIOAc à chaque cycle.

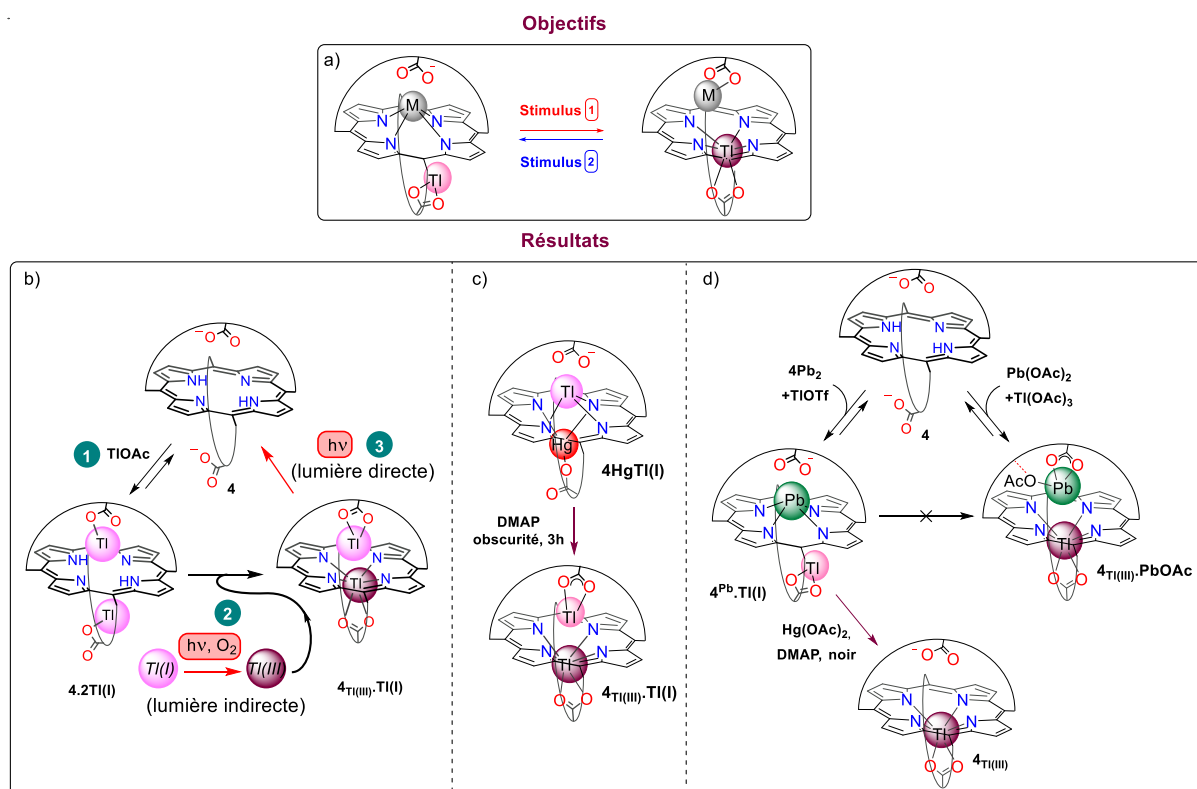


Figure 134. Commutateur moléculaire visé (a) et objectifs atteints (b-d). b) Phénomène sans précédent de photo-formation/photodissociation du complexe dinucléaire à valence mixte $4_{\text{Tl(III)}}\cdot\text{Ti(I)}$ contrôlé par la lumière du soleil. c) Processus d'oxydo-réduction mis en évidence avec les complexes hétéro-bimétalliques de Hg(II) et de Tl(I). d) Formation des deux états du « commutateur » visé indépendamment, le complexe $4^{\text{Pb}}\cdot\text{Ti(I)}$ d'un côté et le complexe $4_{\text{Tl(III)}}\cdot\text{PbOAc}$ de l'autre.

Plusieurs complexes hétéro-bimétalliques de Tl(I) ont pu être obtenus dont les plus intéressants sont le 4HgTl(I) et le $4_{\text{Pb}}\cdot\text{Ti(I)}$. En ce qui concerne le complexe 4HgTl(I) , tout d'abord il a été prouvé que dans ce complexe le Tl(I) n'est pas HAT, mais plutôt que les deux ions métalliques sont en coordination SAT, liés à la porphyrine. Mais surtout le fait le plus important est la découverte d'un processus d'oxydo-réduction sans précédent mis en évidence avec le complexe 4HgTl(I) . En effet, en le laissant en solution à l'abri de la lumière, en environ 3 jours il évolue pour donner le

complexe **4_{Tl(III)}.Tl(I)**. De même si l'on ajoute un excès de DMAP sur **4HgTl(I)** en solution à l'abri de la lumière il se forme très majoritairement du complexe **4_{Tl(III)}.Tl(I)** mais en seulement 3 h cette fois-ci, et cela indépendamment de la présence de dioxygène (Figure 134c). Ce résultat atteste d'un processus d'oxydation du Tl(I) par le Hg(II) qui est accéléré par la présence de DMAP.

En résumé deux processus différents d'oxydation du Tl(I) en Tl(III) ont été mis en évidence, le 1^{er} est un mécanisme de photo-oxydation dans lequel de l'oxygène singulet formé sert d'oxydant tandis que le 2^{ème} processus est indépendant de la présence de lumière et de dioxygène puisque c'est le Hg(II) qui joue le rôle d'oxydant, bien que ceci aille à l'inverse des potentiels d'oxydoréduction des couples impliqués, selon l'équation bilan : **Hg(II)+Tl(I)→Hg(0)+Tl(III)**.

Un seul complexe hétéro-bimétallique de Tl(III) a pu être obtenu, il s'agit de **4_{Tl(III)}.PbOAc** (Figure 134d), complexe dynamique en solution puisqu'il possède deux états dégénérés en équilibre grâce à un échange intramoléculaire du Tl(III) à travers l'anneau de la porphyrine tandis que le Pb(II) est en échange intermoléculaire. Finalement nous avons réussi à obtenir indépendamment les deux états du commutateur moléculaire visé c'est-à-dire deux complexes hétéro-bimétalliques de thallium et de plomb avec les bonnes sélectivités de coordination. Effectivement, d'un côté, nous avons obtenu le complexe **4_{Tl(III)}.PbOAc** avec le Tl(III) OOP et le plomb HAT et de l'autre côté le complexe **4_{Pb}.Tl(I)** avec le Tl(I) HAT et le plomb OOP (Figure 134d).

A l'aide des deux processus d'oxydoréduction mis en évidence, des tentatives de réalisation du chemin aller du commutateur visé ont été effectuées en partant du complexe **4_{Pb}.Tl(I)**. Dans les deux cas du Tl(III) est formé mais pour le moment nous n'avons pas été en mesure de caractériser le complexe **4_{Tl(III)}.PbOAc** (Figure 134d). Néanmoins des études sont en cours de réalisation en collaboration avec le Dr Luca Fusaro à l'Université Libre de Bruxelles en Belgique et les résultats préliminaires sont très encourageants. Dans le but d'atteindre notre objectif de commutateur moléculaire il faudra encore trouver un moyen d'obtenir le chemin retour, **4_{Tl(III)}.PbOAc→4_{Pb}.Tl(I)**.

Le dernier chapitre de ma thèse est consacré à la synthèse et à l'étude de porphyrines portant une fonction coordinante en α de la fonction acide carboxylique de l'anse et non sur les positions *méso* comme c'est généralement le cas dans la littérature. Ces porphyrines pourront alors représenter des sous-unités bimétalliques et dynamiques au sein de complexes supramoléculaires de coordination métal-dirigés finis ou infinis.

Trois porphyrines ont pu être synthétisées, la porphyrine bis-anse cyano-acide **39**, la porphyrine mono-anse cyano-acide **43** et la porphyrine mono-anse bis-acide **44**. Les études de complexation du Bi(III) par la porphyrine **44** ont prouvé que la métallation était beaucoup plus lente lorsque l'anse possède une pince malonique. Ceci compromet l'utilisation de cette porphyrine pour des études futures d'auto-assemblages, car on ne pourra contrôler le métal coordonné à la porphyrine. Par contre la présence du groupement cyano sur les porphyrines **39** et **43**, ne semble pas affecter leurs propriétés de coordination du Pb(II), puisque les complexes **39Pb₂**, **39_{Pb}.PbOAc**, **43_{Pb}**, **43_{Pb}.PbOAc** ont pu être formés, analogues des complexes de plomb déjà décrits avec les porphyrines **15** et **4** (Figure 135). Des études de coordination du Hg(II) et du Cd(II) par la porphyrine **39** ont également été conduites menant aussi bien aux complexes mononucléaires de Hg(II) et de Cd(II), **39_{Hg}** et **39_{Cd}** qu'aux complexes dinucléaires **39_{Cd}.CdOAc** et **39_{Hg}.HgOAc** (Figure 135). Dans ces deux derniers complexes, deux modes de coordination coexistent, un ion métallique est HAT tandis que l'autre est OOP (Figure 135). La porphyrine **39** fournit ici le premier exemple d'un Hg(II) en coordination HAT au sein d'une porphyrine à anse avec acide carboxylique suspendu. La présence de la fonction cyano change le caractère donneur du carboxylate et ceci pourrait être la cause de la favorisation d'un HgOAc HAT.

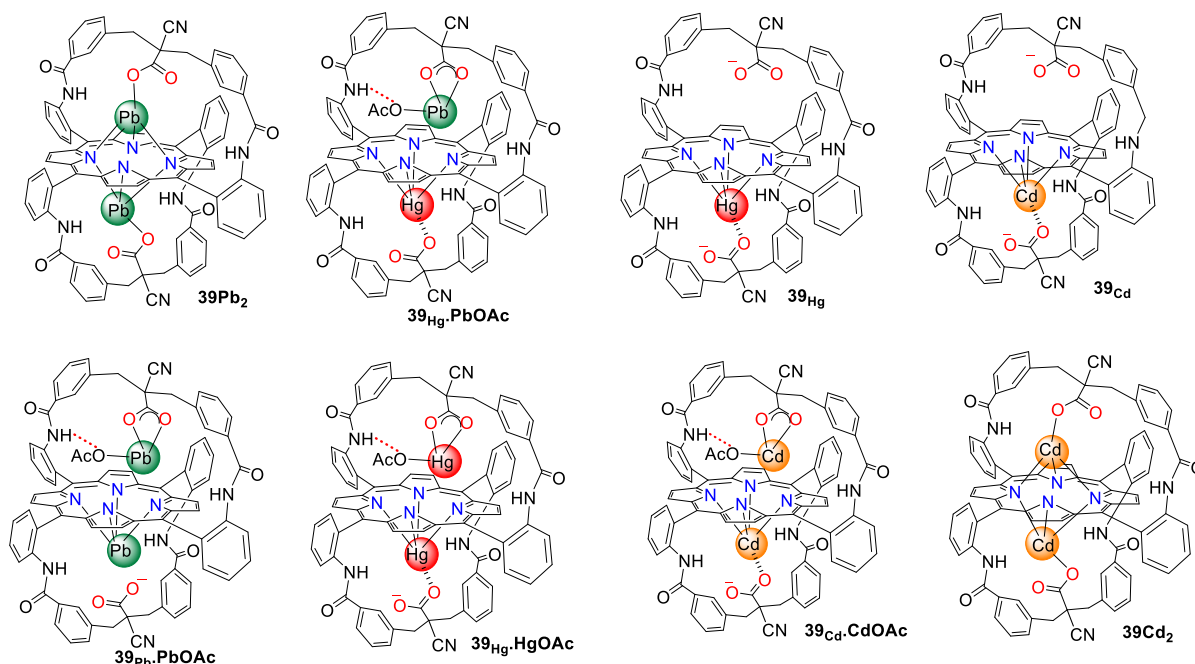


Figure 135. Structure des complexes obtenus avec la porphyrine **39**. Les structures RX des complexes **39Pb₂** et **39Cd₂** ont pu être obtenues.

De plus l'obtention de deux structures RX des complexes **39Pb₂** et **39Cd₂** ont permis de prouver que la présence des fonctions cyano n'influe pas la sphère de coordination du Pb(II) et du Cd(II) au sein de la porphyrine **39** puisque les structures RX sont semblables à celles des complexes **4Pb₂** et **4Cd₂** respectivement. L'étude de ces structures a également permis de conclure que la nature de l'ion métallique jouait sur l'orientation des groupements cyano, par conséquent cela jouera un rôle essentiel sur le complexe supramoléculaire de coordination visé.

En résumé, les porphyrines **39** et **43** semblent présenter des propriétés de coordination semblables à leurs analogues sans fonction cyano, mis à part pour la complexation du Hg(II) par la porphyrine **39**. On pourra donc envisager de les utiliser comme sous-unité bimétalliques et dynamiques d'un complexe supramoléculaire de coordination formé en ajoutant des métaux spécifiques des fonctions cyano, comme le Pd(II) ou le Pt(II) par exemple.

Partie Expérimentale

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Généralités

Tous les produits commerciaux (Acros, Aldrich, Alfa Aesar, TCI) et les solvants (VWR, Aldrich) ont été utilisés sans autre purification à moins que ce ne soit spécifié. Le THF a été distillé sous argon avec du sodium et de la benzophénone, le DCM a été distillé sous argon avec du CaH_2 , la pyridine est distillée sous argon en présence de CaH_2 , l'EtOH est distillé sous argon en présence de sodium et le Et_2S a été distillé sous argon en présence de sodium.

Les chromatographies sur couche mince utilisées sont des Merck TLC-Kieselgel 60H, 15 μm .

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées sur gel de SiO_2 (Merck TLC-Kieselgel 60H, 15 μm).

Les spectres de masse ont été obtenus par HRMS par ESI sur un spectromètre MS/MS ZABSpec TOF.

Les spectres de masse de routine sont effectués par MALDI-TOF.

Toutes les expériences RMN ^1H et RMN ^{13}C ont été conduites dans des tubes RMN standards de 5 mm et enregistrées avec des spectromètres Bruker Avance 500 ou Bruker Avance 400. Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par millions et les traces résiduelles de solvant ont été utilisées comme référence. Tous les signaux RMN ^1H ont été attribués par des expériences RMN 2D (COSY, HMQC ou ROESY). La notation de la multiplicité des signaux RMN est la suivante : s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, m pour multiplet, sl pour signal large, dd pour doublet dédoublé, td pour triplet dédoublé, dt pour doublet de triplet, ddd pour doublet de doublet dédoublé.

Les spectres RMN ^{205}Tl et RMN ^1H ^{205}Tl -découplés ont été enregistrés sur un spectromètre Varian VNMR System opérant à 9.4 T (230.9 et 399.9 MHz respectivement). L'échelle des déplacements chimiques a été calibrée à 25 °C avec une solution aqueuse de TlNO_3 très diluée.

Les spectres UV-visible ont été enregistrés sur un spectromètre Uvikon XL.

Attention les sels de thallium sont très toxiques, ils sont à manipuler avec précaution et le matériel utilisé pour le prélever doit être ensuite nettoyé avec soin.

Expériences d'exposition à la lumière du soleil

Les expériences d'exposition à la lumière du soleil ont toutes été réalisées dans des tubes RMN standards de 5 mm. Deux conditions différentes ont été utilisées définies comme lumière du soleil indirecte ou directe, la différence repose sur la puissance reçue par la solution. En effet, la lumière indirecte correspond à la lumière ambiante qui règne dans le laboratoire, le tube RMN est donc laissé sous une hotte. Alors que la lumière directe correspond à une exposition aux rayons directs du soleil avec le tube RMN placé devant une fenêtre d'une pièce ensoleillée, elle peut également être remplacée par une lampe à incandescence de 60 W ou par une lampe halogène de 500 W.

Expériences de radio-marquage au ^{213}Bi

Toutes les expériences utilisant le ^{213}Bi ont été réalisées sur une plateforme de radioactivité sécurisée et contrôlée avec toutes les précautions relatives à l'utilisation d' α -émetteurs (blouse, surchaussures,

gants, boîte à gants, dosimètre). Les générateurs $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ ont été fournis par l'Institut d'éléments Trans-Uranium (ITU, Karlsruhe, Allemagne).

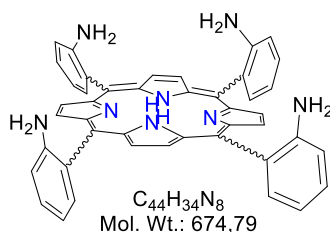
Le générateur est élué environ toutes les 2 h avec une solution de HCl/NaI en rapport 1:1 (0.1 M, 600 μL). La concentration initiale de ^{213}Bi est d'environ 0.3 nM pour une activité d'environ 1400 $\mu\text{Ci.mL}^{-1}$, elle a été déterminée par comptage de radioactivité mesuré avec un scintillateur NaI(Tl) calibré (RayTest, France).

Le protocole général de radio-marquage des ligands porphyriniques est le suivant : à 15 μL d'une solution du ligand à 160 μM dans le THF/EtOH (1:1) sont ajoutés 12 μL d'une solution aqueuse de NaOH à 1 M, 50 μL d'une solution tampon Tris à 2 M (pH 7 ou pH8) et 120 μL de l'éluat de ^{213}Bi provenant du générateur. Le mélange est agité au vortex, puis est laissé à une température régulée. Pour contrôler le taux d'insertion au cours du temps, des aliquotes (2 μL) du milieu de radio-marquage sont prélevés et déposés sur des plaques CCM (Silicagel, Fluka, France) toutes les 10 min sur une période de 30 min (éluant des CCM : DCM/MeOH 9:1). Les plaques CCM sont visualisées par révélation de l'impression de plaques radiosensibles grâce à un instrument phosphorimager (Typhoon 9410, Amersham GB). Les taux d'insertion du ^{213}Bi ont été déduits du ratio des intensités radioactives des taches à $R_f \sim 0.7$ (correspondant au ligand radio-marqué au ^{213}Bi) et à $R_f \sim 0$ (correspondant au ^{213}Bi non complexé). Ces taux sont la moyenne d'au moins deux expériences de radio-marquage.

Protocoles et caractérisations

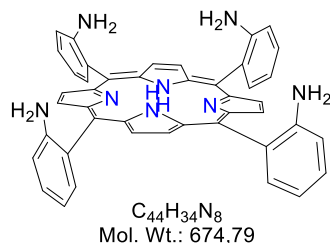
Chapitre 1

5,10,15,20-Tetrakis-(2-aminophényl)porphyrine : TAPP¹³⁸



Dans un erlenmeyer de 5 L équipé d'un barreau aimanté, la **TNPP**¹⁴⁰ (36 g, 0.045 mol, 1 éq.) est mise en réaction dans du HCl 12M (1.5 L) en présence de 153 g de SnCl₂.2H₂O (0.679 mol, 15 éq.) à température ambiante pendant 48h. 1 L de CHCl₃ est alors ajouté et la solution est agitée pendant 1h. Le mélange est alors traité prudemment avec une solution aqueuse saturée en KOH à 0 °C et le pH est amené à 10. La phase organique est séparée, filtrée sur fritté pour enlever tous les résidus de sels d'étain puis concentrée. Les quatre atropoisomères de la **TAPP** sont obtenus dans les quantités statistiques suivantes 12,5% d' $\alpha\beta\alpha\beta$, 25% d' $\alpha^2\beta^2$, 50% d' $\alpha^3\beta$, 12,5% d' α^4 . Ils sont purifiés et séparés par chromatographie sur colonne de silice avec 100% de DCM pour récupérer la **TAPP** $\alpha\beta$, puis avec 0,5 % de MeOH pour l' $\alpha^2\beta^2$ et avec 4 % pour l' $\alpha^3\beta$ et l' α^4 .

α -5,10,15,20-Tetrakis-(2-aminophényl)porphyrine : TAPP α^4

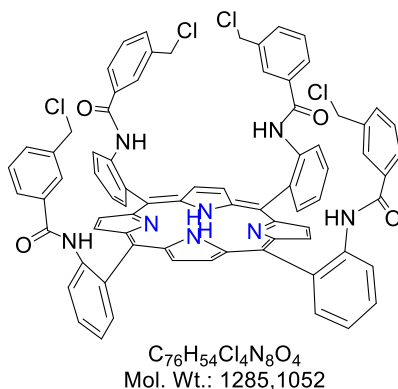


Afin d'augmenter le rendement en **TAPP** α^4 , dans un ballon tricol de 3 L muni d'un barreau aimanté, 720 g de silice (Merck TLC-Kieselgel 60H, 70 μ m) sont ajoutés dans le toluène (1.4 L). La suspension est dégazée avec de l'argon pendant 30 min à 80 °C. Puis, un mélange de **TAPP** (20 g) est ajouté à la suspension. Le mélange est chauffé pendant 1 nuit à 80 °C sous forte agitation et sous argon. La suspension est ensuite filtrée sous vide et la porphyrine est désorbée de la silice avec un mélange 8:2 de DCM/MeOH. Le filtrat est ensuite concentré et purifié par chromatographie sur colonne de silice. La **TAPP** α^4 est éluée avec un mélange de DCM/MeOH (98:2) et elle est obtenue sous la forme d'un solide violet avec 70 % de rendement (14 g). Le spectre RMN ¹H est en accord avec celui décrit dans une publication antérieure du groupe (*J. Porphyrins Phthalocyanines* **2010**, 14, 412).

RMN ¹H (CDCl₃, 298 K, 400 MHz) δ 8.94 (s, 8H, H_{pyr}), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 4H, 4 HAr_{més}o), 7.63 (t, 4H, J = 7.5 Hz, HAr_{més}o), 7.18 (t, 4H, J = 7.5 Hz, HAr_{més}o), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 4H, 4 HAr_{més}o), 3.55 (s, 8H, NH₂), -2.64 (s, 2H, NH).

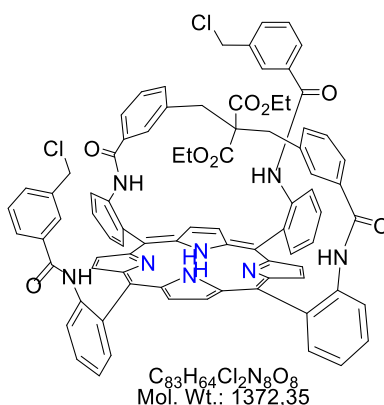
¹⁴⁰ La TNPP que j'ai utilisée provenait d'un lot déjà synthétisé au laboratoire. Elle était présente sous forme de poudre cristalline violette.

Chapitre 2

 α -5,10,15,20-Tetrakis-{2-[(3-chlorométhyl)benzoylamino]phényl}-porphyrine : 10

Dans un ballon bicol d'1 L équipé d'un barreau aimanté, la **TAPP α^4** (4.29 g, 6.36 mmol, 1 éq.) est solubilisée dans le THF anhydre (494 mL) sous argon et la triéthylamine est ajoutée (7.09 mL, 50.9 mmol, 8 éq.). Le chlorure de l'acide 3-(chlorométhyl)benzoïque (5.42 mL, 38.1 mmol, 6 éq) est ajouté goutte à goutte à 0 °C et le milieu réactionnel est agité sous argon à température ambiante pendant 45 min. Un peu de MeOH est ajouté pour stopper la réaction et le mélange est concentré puis purifié sur colonne de silice. Le produit **10** attendu est élué avec du DCM et est obtenu avec 93 % de rendement sous la forme d'un solide violet (7.63 g). Le spectre RMN ¹H est en accord avec celui décrit dans une publication antérieure du groupe (*Org. Lett.*, **2010**, 12, 8).

RMN ¹H (CDCl₃, 298 K, 400 MHz) : δ 8.97 (s, 8H, H_{pyr}), 8.86 (d, J = 8.4 Hz, 4H, 4 HAr_{més}), 7.98 (dd, J = 7.5 Hz, 1.5 Hz, 4H, HAr_{més}), 7.90 (t, J = 7.8 Hz, 4H, HAr_{més}), 7.77 (s, 4H, NHCO), 7.56 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 4H, HAr_{més}), 6.52 – 6.43 (m, 8H, HAr_{piquet}), 6.36 (d, J = 7.7 Hz, 4H HAr_{piquet}), 5.97 (t, J = 7.8 Hz, 4H, HAr_{piquet}), 3.19 (m, 8H, CH₂benz), -2.50 (s, 2H, NH₂).

 α -5,15-{2,2'-[3,3'-2,2-(diéthoxycarbonyl)propane-1,3-diyl]dibenzoylamino]diphényl}- α -10,20-bis-{2,2'-[(3,3'-chlorométhyl)benzoylamino]phényl}-porphyrine : 11

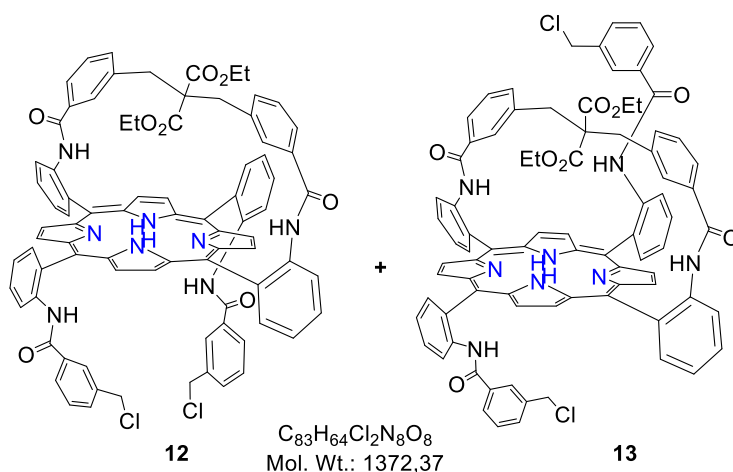
Dans un ballon de 100 mL équipé d'un barreau aimanté, dissoudre 430 mg de sodium (18.7 mmol, 12 éq) dans de l'éthanol absolu (58.5 mL) et y ajouter 2.36 mL de malonate de diéthyle (15.6 mmol, 10 éq). Après 1h d'agitation, cette solution est ajoutée à la porphyrine **10** (2 g, 1.56 mmol, 1 éq) en solution dans du DCM (195 mL). Le milieu réactionnel est agité pendant 1h30 à température ambiante. Puis 100 mL d'eau distillée sont ajoutés pour stopper la réaction et le mélange est

concentré afin d'évaporer l'éthanol. Le produit est alors repris dans le DCM et lavé avec une solution aqueuse saturée en NaCl puis avec de l'eau. La phase organique est séparée, concentrée et le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice. La porphyrine **11** est alors obtenue sous la forme d'un solide rouge avec un rendement de 62% (1.32 g). Le spectre RMN ^1H est en accord avec celui décrit dans une publication antérieure du groupe (*Org. Lett.*, **2010**, 12, 8).

RMN ^1H (CDCl_3 , 298 K, 400 MHz) : δ 9.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésio,piquet}}$), 8.98 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 8.94 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 8.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésio,piquet}}$), 8.60 (s, 2H, NHCO), 8.00 (dd, $J = 7.6$, 1.5 Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésio,anse}}$), 7.96–7.90 (m, 4H, NHCO + $\text{HAr}_{\text{mésio,anse}}$), 7.88–7.81 (dd, $J = 8.1$, 6.9 Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésio,piquet}}$), 7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 7.62 – 7.53 (m, 5H, $\text{HAr}_{\text{mésio,anse}}$ + $\text{HAr}_{\text{mésio,piquet}}$), 7.51 (s, 3H, $\text{HAr}_{\text{mésio,piquet}}$), 7.45 (dd, $J = 8.1$, 6.9 Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésio,piquet}}$), 6.93 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 6.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{piquet}}$), 6.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 6.46 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 6.16 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 4.86 (s, 2H, HAr_{anse}), 3.97 (s, 4H, CH_2benz), -0.70 (sl, 6H, CH_3), -2.38 (s, 2H, NH).

α -5,15-{2,2'-[3,3'-2,2-(diéthoxycarbonyl)propane-1,3-diyl]dibenzoylamino]diphényl}- β -10,20-bis-{2,2'-[(3,3'-chlorométhyl)benzoylamino]phényl}-porphyrine : **12**

α -5,15-{2,2'-[3,3'-2,2-(diéthoxycarbonyl)propane-1,3-diyl]dibenzoylamino]diphényl}- α -10-{2,2'-[(3,3'-chlorométhyl)benzoylamino]phényl}- β -20-{2,2'-[(3,3'-chlorométhyl)benzoylamino]phényl}-porphyrine : **13**

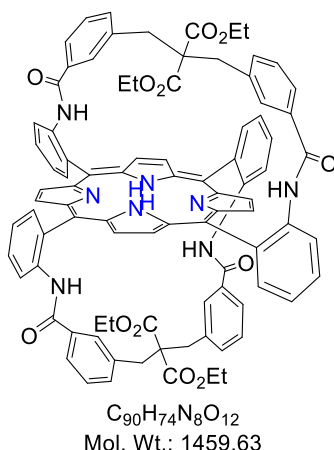


Dans un ballon de 500mL équipé d'un barreau aimanté, la porphyrine **11** (1.2 g, 0.87 mmol, 1 éq.) est dissoute dans le toluène (300 mL) et chauffée à 100 °C pendant 48h. Le suivi réactionnel est effectué par CCM et par RMN ^1H . Les deux produits **12** et **13** ne sont pas séparables sur colonne de silice, ils sont donc élués ensemble avec du DCM/MeOH (98:2) et sont obtenus en rapport 2:1 respectivement (solide rouge). Le spectre RMN ^1H du mélange est en accord avec celui décrit dans une publication antérieure du groupe (*Org. Lett.*, **2010**, 12, 8).

Les porphyrines **12** et **13** n'étant pas séparables le spectre RMN du mélange est difficilement interprétable sauf au niveau des CH_2 benzyliques des piquets chlorométhyle.

RMN ^1H (CDCl_3 , 298 K, 400 MHz) : δ 3.60 (s, 2H, CH_2benz de **13**), 3.47 (s, 8H, CH_2benz de **12**), 3.41 (s, 2H, CH_2benz de **13**).

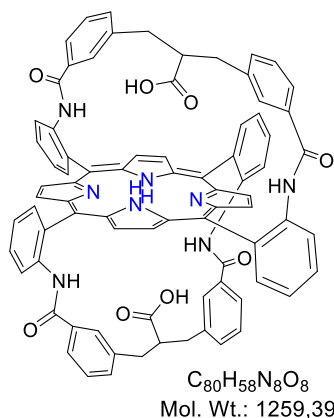
α -5,15- β -10,20-bis-{2,2'-[3,3'-2,2-(diéthoxycarbonyl)propane-1,3-diyl]dibenzoylamino]diphényl}-porphyrine : 3



Dans un ballon bicol de 250 mL équipé d'un barreau aimanté, dissoudre 183 mg de sodium (7.97 mmol, 12 éq.) dans de l'éthanol absolu (24.9 mL) et y ajouter 1.01 mL de malonate de diéthyle (6.64 mmol, 10 éq.). Après 1h d'agitation, cette solution est ajoutée au mélange de porphyrines **12** et **13** (911 mg, 0.66 mmol, 1 éq.) en solution dans le DCM (83 mL). Le milieu réactionnel est agité pendant 1h30 à ta. Puis 50 mL d'eau distillée sont ajoutés pour stopper la manipulation et le mélange est concentré afin d'évaporer l'éthanol. Le produit est alors repris dans le DCM et lavé avec une solution aqueuse saturée en NaCl puis avec de l'eau distillée. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Le produit **3** est élué avec un mélange DCM/MeOH (9:1) et obtenu sous la forme d'un solide rouge avec 68 % de rendement (655 mg). Le spectre RMN ¹H est en accord avec celui décrit dans une publication antérieure du groupe (*Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1207).

RMN ¹H (CDCl₃, 298 K, 500 MHz) δ 9.13 (d, J = 8 Hz, 4H, HAr_{més}o), 8.91 (s, 8H, H _{β} pyr), 8.09 (s, 4H, 4 NHCO), 7.93-7.88 (m, 8H, HAr_{anse} et HAr_{més}o), 7.71 (d, J = 8 Hz, 4H, HAr_{més}o), 7.52 (t, J = 7.5 Hz, 4H, 4 HAr_{més}o), 7.01 (t, J = 8 Hz, 4H, HAr_{anse}), 6.78 (d, J = 8 Hz, 4H, HAr_{anse}), 4.98 (s, 4H, HAr_{anse}) 1.82 (sl, 8H, CH₂ester), 1.29-1.24 (m, 8H, CH₂benz) - 0.48 (t, J = 7 Hz, 12H, CH₃), - 2.10 (s, 2H, NH).

α -5,15- β -10,20-bis-{2,2'-[3,3'-2-(carboxy)propane-1,3-diyl]dibenzoylamino]diphényl}-porphyrine : 4

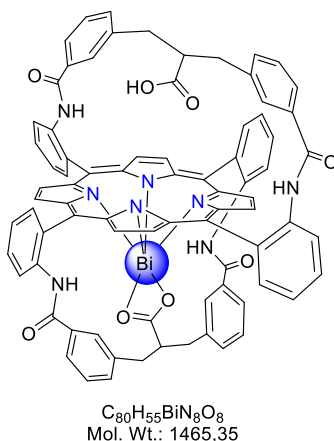


A une solution de porphyrine **3** (250 mg, 0.171 mmol, 1 éq.) dans le THF anhydre (125 mL), est ajoutée une solution de KOH (961 mg, 17.13 mmol, 100 éq.) dissous dans l'éthanol anhydre (25 mL) sous argon. Le milieu réactionnel est maintenu à 100 °C pendant 1 nuit sous argon, puis il est

neutralisé à 0 °C avec une solution d'HCl 1M. Le THF est ensuite évaporé à l'évaporateur rotatif, le précipité formé est alors filtré et lavé plusieurs fois à l'eau distillée. Celui-ci est repris dans un mélange 8/2 DCM/MeOH, concentré et purifié par chromatographie sur colonne de silice. Le produit **4** attendu est élué avec un mélange de DCM/MeOH 95/5 (Rendement = 50%, 108 mg, solide rouge). Le spectre RMN ^1H est en accord avec celui décrit dans une publication antérieure du groupe (*Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 5120).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 298 K, 500 MHz) δ 12.05 (sl, 2H, CO_2H), 9.11 (s, 2H, NHCO), 9.05 (s, 2H, NHCO), 8.94-8.70 (m, 8H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 8.58 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 8.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 8.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 8.01 (dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.89 (dt, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.85 (dt, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.72 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $2\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 6.98 – 6.90 (m, 4H, HAr_{anse}), 6.85 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 6.79 (m, 4H, HAr_{anse}), 5.03 (s, 2H, HAr_{anse}), 4.99 (s, 2H, HAr_{anse}), 2.41 (m, 2H, CHCO), 1.69 (m, 2H, $2\text{CH}_{2\text{benz}}$), 1.27 (m, 2H, $2\text{CH}_{2\text{benz}}$), 1.02 (m, 2H, $2\text{CH}_{2\text{benz}}$), 0.83 (m, 2H, $2\text{CH}_{2\text{benz}}$), -2.75 (s, 2H, NH).

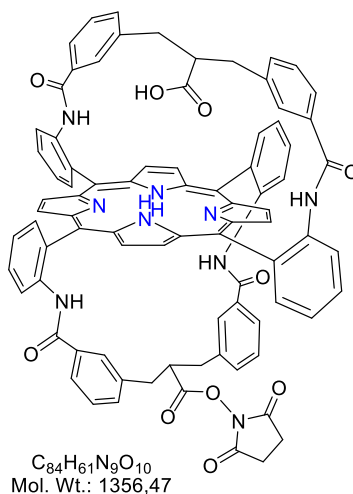
Complexe **4_{Bi}**



30 mg de la porphyrine **4** (23.8 μmol , 1 éq.) sont solubilisés dans 7 mL de CHCl_3 et 62 μL de DIPEA (357 μmol , 15 éq.) sont ajoutés. 57.7 mg de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (119 μmol , 5 éq.) dissous dans 3 mL de MeOH sont ajoutés à cette solution. Après 1h30 d'agitation à ta, le mélange est concentré, repris dans le CHCl_3 , lavé à l'eau, reconcentré et purifié sur colonne chromatographique sur gel de silice avec du CHCl_3 et un gradient de MeOH de 0 à 2%. Le complexe **4_{Bi}** est alors obtenu sous la forme d'un solide vert avec 91% de rendement (32 mg). Le spectre RMN ^1H est en accord avec celui décrit dans une publication antérieure du groupe (*Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 5120).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 298 K, 500 MHz) δ 12.20 (s, 1H, CO_2H), 9.47 (s, 1H, NHCO), 9.44 (s, 1H, NHCO), 9.31 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 9.23 (dd, $J = 8.5, 1.3$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 9.19 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 9.07 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 9.03 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 8.99 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 8.91 (m, 2H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}} + \text{HAr}_{\text{mésO}}$), 8.87 – 8.82 (m, 2H, NHCO et $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 8.77 – 8.71 (m, 2H, $\text{NHCO} + \text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 8.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 8.49 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 8.21 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.96 – 7.79 (m, 8H, HAr), 7.61 (m, 2H, HAr), 7.51 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, HAr), 7.32 – 7.22 (m, 2H, HAr), 7.17 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, HAr), 7.04 – 6.89 (m, 5H, HAr), 6.84 – 6.71 (m, 4H, HAr), 5.61 (s, 1H, HAr_{anse}), 5.41 (s, 1H, HAr_{anse}), 4.99 (s, 1H, HAr_{anse}), 4.88 (s, 1H, HAr_{anse}), 2.29 (m, 1H, CHCO), 1.94 (m, 1H, CHCO), 1.85 – 1.75 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{benz}}$), 1.36 – 1.14 (m, 4H, $\text{CH}_{2\text{benz}}$), 0.94 (dd, $J = 14.2, 8.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{benz}}$), 0.67 (dd, $J = 14.7, 6.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{benz}}$).

α -5,15- β -10,20-bis-{2,2'-[3,3'-(2-(carboxy),2'-(*N*-hydroxysuccinimidester)propane-1,3-diyl)dibenzoylamino]diphényl}-porphyrine : 20



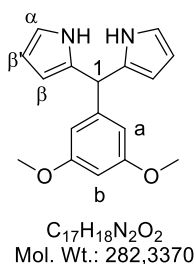
A une solution du complexe **4_{Bi}** (15 mg, 0.010 mmol, 1 éq.) dans le THF anhydre (4 mL) en présence de Et₃N (4.1 μ L, 0.031 mmol, 3 éq.), ajouter dans cet ordre, le 1-hydroxybenzotriazole (2 mg, 0.012 mmol, 1.2 éq.), le *N*-hydroxysuccinimide (2 mg, 0.015 mmol, 1.5 éq.) puis l'hydrochlorure de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (2 mg, 0.011 mmol, 1.1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit sous argon, puis lorsque la formation du complexe **20_{Bi}** est confirmée par CCM et MALDI-TOF, le THF est évaporé et le résidu est repris dans 10 mL de DCM. La démétallation est alors effectuée en ajoutant 40 μ L d'une solution de HCl 12M. Le produit **20** est alors purifié sur colonne avec un mélange 96 : 4 de CHCl₃/CH₃OH et obtenu sous la forme d'un solide rouge avec 78% de rendement (11 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K) : δ 9.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H, H _{β pyr}), 9.32 (d, J = 4.7 Hz, 1H, H _{β pyr}), 9.20 (d, J = 4.8 Hz, 2H, H _{β pyr}), 9.13 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H _{β pyr}), 9.11 (d, J = 4.9 Hz, 1H, H _{β pyr}), 9.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H, HAr_{més}), 8.97 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H _{β pyr}), 8.96 – 8.91 (m, 3H, NHCO + H _{β pyr}), 8.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H, HAr_{més}), 8.68 (d, J = 7.3 Hz, 1H, HAr_{més}), 8.57 (s, 1H, NHCO), 8.53 (s, 1H, NHCO), 8.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H, HAr_{més}), 8.00 – 7.84 (m, 5H, HAr_{anse} + HAr_{més}), 7.77 – 7.66 (m, 3H, HAr_{anse} + HAr_{més}), 7.64 (s, 1H, HAr_{anse}), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 2H, HAr_{anse}), 7.57 – 7.48 (m, 2H, HAr_{anse}), 7.13 – 7.01 (m, 3H, HAr_{anse}), 6.95 (t, J = 7.7 Hz, 1H, HAr_{anse}), 6.88 (d, J = 6.5 Hz, 2H, HAr_{anse}), 6.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H, HAr_{anse}), 6.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H, HAr_{anse}), 5.80 (s, 1H, HAr_{anse}), 5.77 (s, 1H, HAr_{anse}), 5.48 (s, 1H, HAr_{anse}), 5.02 (s, 1H, HAr_{anse}), 2.86 (d, J = 12.4 Hz, 2H, CH₂benz), 2.51 (s, 1H, CHCO), 1.75 (d, J = 13.1 Hz, 2H, CH₂benz), 1.24 (m, 1H, CHCO), 0.24 (sl, 2H, CH₂NHS), -1.53 (sl, 2H, CH₂NHS).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃, 298 K) : δ 166.71, 165.33, 164.86, 139.62, 139.44, 139.33, 137.95, 135.30, 134.48, 134.39, 134.16, 131.42, 131.05, 130.49, 130.30, 130.04, 129.33, 128.93, 128.76, 127.75, 127.10, 123.46, 120.05, 117.31, 115.04, 114.16, 110.13, 59.68, 39.00, 38.30, 32.07, 31.39, 31.07, 29.85, 29.81, 29.51, 22.84, 21.53.

MALDI-TOF : m/z 1355.958 [M]⁺ calculé 1355.4541.

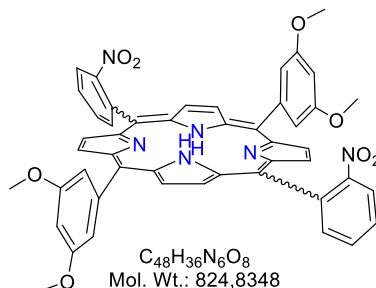
2-[(1*H*-pyrrol-2-yl)-(3,5-diméthoxy-phényl)-méthyl]-1*H*-pyrrole :



25 équivalents de pyrrole (96 mL, 1.387 mol) sont dégazés par bullage d'argon pendant 20 min, puis le 3,5-diméthoxy-benzaldéhyde (10 g, 0.055 mol, 1 éq.) suivi de l'acide trifluoroacétique (4.28 mL, 0.055 mol, 1 éq.) sont ajoutés sous argon. Le milieu réactionnel est agité à ta pendant 1h30 à l'abri de la lumière et la réaction est interrompue avec 2 équivalents de triéthylamine et le pyrrole est éliminé à la pompe à vide en chauffant à ~ 55 °C. Le dipyrrométhane 3,5-diméthoxyphényle est purifié sur colonne de silice avec un mélange 60/40 de DCM/cyclohexane. Il est ensuite précipité dans du pentane, séché et conservé sous la forme d'un solide blanc à l'abri de la lumière (Rendement = 71%, 11 g). Le spectre RMN 1H est en accord avec celui décrit dans une publication antérieure du groupe (*J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2008**, 12, 1223).

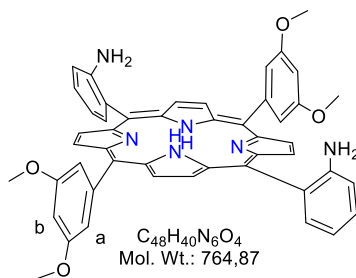
RMN 1H ($CDCl_3$, 298 K, 400 MHz): δ 7.94 (sl, 2H, NH), 6.69 (dd, 2H, $J = 4,5$ Hz, H_β), 6.39 (d, 2H, $J = 2,5$ Hz, H_a), 6.36 (t, 1H, $J = 2,5$ Hz, H_b), 6.15 (dd, 2H, $J = 4,5$ Hz, H_α), 5.96 (m, 2H, H_β), 5.41 (s, 1H, H_1), 3.74 (s, 6H, CH_3).

5,15-bis-(2-nitrophényl)-10,20-bis-(3,5-diméthoxy-phényl)-porphyrine : DNPP¹⁰⁹



Une solution de dipyrrométhane 3,5-diméthoxyphényle (11 g, 0.039 mol, 1 éq) et de 2-nitrobenzaldéhyde (5.90 g, 0.039 mol, 1 éq) dans le DCM (3.9 L) est dégazé par bullage d'argon pendant ~1h à température ambiante. Puis 2 équivalents d'acide trifluoroacétique (6.01 mL, 0.078 mol) sont ajoutés dans le milieu sous argon. Au bout d'une nuit, on ajoute 1,5 équivalent de DDQ (13.3 g, 0.058 mol) après 30 min à ta on ajoute de la triéthylamine (10.9 mL, 0.078 mol, 2 éq). Les deux atropoisomères α et β de la **DNPP** sont purifiées deux fois sur colonne de silice avec 100% de chloroforme mais elles ne sont pas séparées (Rendement global = 16 %, 2.6 g, solide violet).

α -5,15-bis-(2-aminophényl)-10,20-bis-(3,5-diméthoxy-phényl)-porphyrine : DAPP α^2

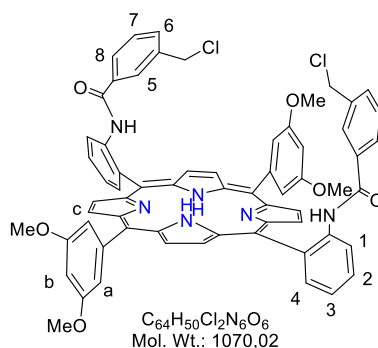


Les deux atropoisomères de la **DNPP** (2.6 g, 3.152 mmol, 1 éq.) sont placés dans un mélange 3/1 d'HCl 12M/EtOH absolu (56.5 mL) en présence de 8 éq. de sels d'étain (5.69 g, 25.22 mmol), à température ambiante pendant plus de 48 h. Puis du DCM est ajouté et le milieu est neutralisé à 0 °C avec une solution aqueuse saturée en KOH. Enfin la phase organique est séparée, concentrée et purifiée sur colonne de silice avec du DCM et un gradient de MeOH (0% → 0,5%). On sépare ainsi les deux atropoisomères $\alpha\beta$ et α^2 de la **DAPP** pour obtenir sous la forme de solides violets 771 mg de **DAPP α^2** (32%) et 581 mg de **DAPP $\alpha\beta$** .

Afin d'obtenir de la **DAPP α^2** en plus grande quantité, une étape d'atropoisomérisation dans les conditions de Lindsey est effectuée sur la **DAPP $\alpha\beta$** . De la silice (14.4 g) est ajoutée sous forte agitation au toluène (34 mL), le tout est dégazé pendant 1h avec de l'argon à 80 °C. Puis la **DAPP $\alpha\beta$** (400 mg) est ajoutée sous forme de poudre. La suspension est agitée 1 nuit à 80°C sous argon. Après une autre purification, on obtient la **DAPP α^2** avec un rendement de 60% (240 mg). Le spectre RMN ¹H est en accord avec celui décrit dans une publication antérieure du groupe (*J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2008**, 12, 1223).

RMN ¹H (CDCl₃, 298 K, 400 MHz): δ 8.95 (d, 4H, J = 4.5 Hz, H_{βpyr}), 8.89 (d, 4H, J = 4.5 Hz, H_{βpyr}), 7.89 (dd, J = 7.4, 1.5 Hz, 2H, HAr_{més}), 7.61 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 2H, HAr_{més}), 7.39 (d, 4H, J = 2.5 Hz, H_a), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 2H, HAr_{més}), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 2H, HAr_{més}), 6.89 (t, J = 2.3 Hz, 2H, H_b), 3.95 (s, 12H, CH₃), 3.52 (s, 4H, NH₂), -2.75 (s, 2H, NH).

α -5,15-bis-{2-[(3-chlorométhyl)benzoylamino]phényl}-10,20-bis-(3,5-diméthoxy-phényl)-porphyrine : 21

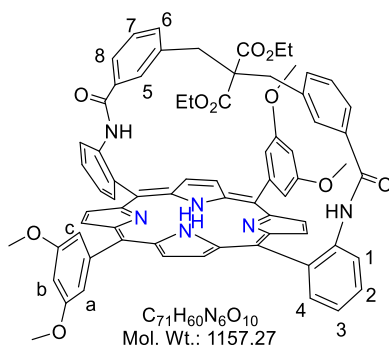


A une solution de **DAPP α^2** (2 g, 3.07 mmol, 1 éq) dans le THF anhydre (238 mL), 5 équivalents de triéthylamine (2.14 mL, 15.35 mmol) sont ajoutés sous argon, puis le milieu réactionnel est placé à 0 °C. 4 équivalents du chlorure de l'acide 3-chlorométhyl-benzoïque (1.75 mL, 12.29 mmol) sont ensuite ajoutés goutte à goutte. Au bout d'1 h, du MeOH est ajouté et la solution est concentrée. Le

produit **21** est ensuite purifié sur colonne de silice avec du DCM/MeOH 99/1 (Rendement = 78 %, 2.56 g, solide violet). Le spectre RMN ^1H est en accord avec celui décrit dans une publication antérieure du groupe (*J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2008**, 12, 1223).

RMN ^1H (CDCl_3 , 298 K, 400 MHz): δ 8.99 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H, H_β), 8.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_1), 8.86 (d, $J = 4.6$ Hz, 4H, H_β), 8.12 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 2H, H_4), 7.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_3), 7.60 (s, 2H, NHCO), 7.36 (sl, 2H, H_c), 7.29 (sl, 2H, H_a), 6.88 (t, $J = 2.3$ Hz, 2H, H_b), 6.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_8), 6.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_6), 6.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_7), 6.34 (s, 2H, H_5), 3.95 (s, 6H, CH_3), 3.89 (s, 6H, CH_3), 3.31 (s, 4H, $\text{CH}_{2,\text{benz}}$), -2.66 (s, 2H, NH).

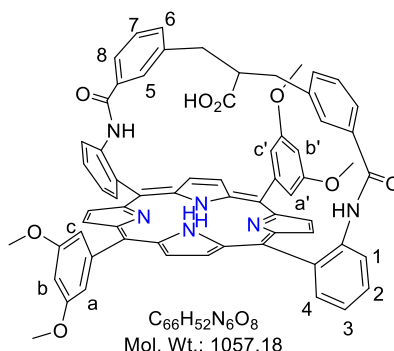
α -5,15-bis-{2,2'-[3,3'(2,2-diéthoxycarbonyl)propane-1,3-diyl]benzoylamino]phényl}-10,20-bis-(3,5-diméthoxy-phényl)-porphyrine : **22**



12 équivalents de sodium (206 mg, 8.976 mmol) sont dissous dans de l'éthanol absolu (40 mL), puis 10 équivalents de malonate de diéthyle (1.13 mL, 7.476 mmol) y sont ajoutés. Après 30min d'agitation à ta, cette solution est ajoutée à la porphyrine **21** (800 mg, 0.748 mmol, 1 éq) en solution dans du DCM (133 mL). Le milieu réactionnel est agité pendant 1h30 à température ambiante. Puis la réaction est stoppée avec de l'eau, la suspension est concentrée afin d'éliminer toute trace d'éthanol et de DCM. Le résidu est repris dans du DCM et la phase organique est séparée puis concentrée. Le produit **22** est alors purifié sur colonne de silice avec 100% de DCM, puis 0,5% et 1% de MeOH (Rendement = 80 %, 690 mg, solide rouge). Le spectre RMN ^1H est en accord avec celui décrit dans une publication antérieure du groupe (*J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2008**, 12, 1223).

RMN ^1H (CDCl_3 , 298 K, 400 MHz) : δ 9.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_1), 9.00 (d, $J = 4.7$ Hz, 4H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 8.85 (d, $J = 4.7$ Hz, 4H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 8.19 (s, 2H, NHCO), 8.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_4), 7.91 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_2), 7.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_8), 7.55 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_3), 7.46 (s, 2H, H_c), 7.26 (s, 2H, H_b), 6.98 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_7), 6.88 (s, 2H, H_a), 6.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_6), 4.97 (s, 2H, H_5), 3.97 (s, 6H, CH_3), 3.89 (s, 6H, CH_3), 1.72 (s, 4H, CH_2benz), 1.30 (m, 6H, CH_2ester), -0.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, CH_3ester), -2.47 (s, 2H, NH).

α -5,15-bis-{2,2'-[3,3'(2,2-carboxy)propane-1,3-diyl]benzoylamino]phényl}-10,20-bis-(3,5-diméthoxy-phényl)-porphyrine : **15**



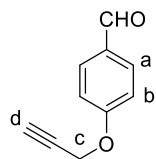
100 équivalents d'hydroxyde de potassium (1.46 g, 25.92 mmol) sont dissous sous argon dans l'éthanol anhydre (30 mL), puis cette solution est ajoutée à la mono-anse bis-ester **22** (300 mg, 0.259 mmol, 1 éq.) solubilisée dans du THF anhydre (180 mL). Le milieu réactionnel est agité à 100 °C pendant 9 h. Puis le milieu est placé à 0 °C et neutralisé avec une solution d'acide chlorhydrique 1M. De l'eau distillée est ensuite ajoutée et le mélange est concentré, le produit précipite alors dans l'eau, celui-ci est ensuite filtré sur fritté, lavé plusieurs fois à l'eau et dissous avec un mélange 95/5 de DCM/MeOH. Après évaporation du solvant, le produit est purifié sur colonne de silice avec un mélange 99/1 de DCM/MeOH. Le produit **15** est alors obtenu sous la forme d'un solide rouge avec un rendement de 63 % (174 mg). Le spectre RMN ¹H du produit est conforme à celui décrit dans une publication antérieure du groupe (*Chem. Commun.*, **2012**, 48, 3724).

RMN ¹H (CDCl₃, 298 K, 400 MHz): δ 9.11 (d, J = 4.8 Hz, 2H, H_{βpyr}), 9.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H₁), 8.97 (dd, J = 6.4, 4.8 Hz, 4H, H_{βpyr}), 8.83 (d, J = 4.8 Hz, 2H, H_{βpyr}), 8.03 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 2H, H₄), 7.94 (t, 2H, H₂), 7.82 (s, 2H, NHCO), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H₈), 7.58 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 2H, H₃), 7.46 (s, 1H, H_c), 7.43 (s, 1H, H_a), 7.32 (t, J = 2.4 Hz, 2H, H_b, H_{b'}), 7.02 (t, J = 7.7 Hz, 2H, H₇), 6.94 (t, J = 2.3 Hz, 1H, H_{c'}), 6.87 (t, J = 2.3 Hz, 1H, H_{a'}), 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H, H₆), 5.13 (s, 2H, H₅), 3.99 (s, 6H, CH₃), 3.95 (s, 3H, CH₃), 3.88 (s, 3H, CH₃), 1.78 (dd, J = 13.3, 3.7 Hz, 2H, CH₂benz), 1.28 (m, 1H, CHCO), 1.12 – 0.98 (m, 2H, CH₂benz).¹⁴¹

UV-visible (DMSO) : λ /nm (10⁻³ ε/dm³.mol⁻¹.cm⁻¹) 424 (253.9), 516 (17.0), 552 (7.7), 590 (7.8), 646 (5.7).

¹⁴¹ Les protons NH pyrroliques n'ont jamais été observés en RMN ¹H dans le CDCl₃ mais le spectre UV-visible confirme qu'il s'agit bien de la porphyrine base libre.

4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzaldéhyde : 27

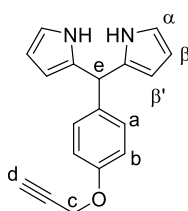


$C_{10}H_8O_2$
Mol. Wt.: 160,17

À une solution de 4-hydroxy-benzaldéhyde (10 g, 0.082 mol, 1 éq.) dans l'acétone (410 mL) est ajouté 1,4 éq de carbonate de potassium (15.85 g, 0.115 mol), puis le milieu réactionnel est agité pendant 30 min à reflux. 2 équivalents de bromure de propargyle (18.24 mL, 0.164 mol) sont ensuite ajoutés et la réaction est laissée à reflux pendant 17h. Le milieu réactionnel est ensuite concentré, repris dans de l'eau et de l'acétate d'éthyle puis la phase organique est séparée. Cette réaction étant quantitative, le produit **27** est concentré, séché et engagé sans purification dans la prochaine étape (100%, 13.1 g, solide jaunâtre). Le spectre RMN 1H du produit est conforme à celui décrit par Giguère *et al.* dans le *Tet. Lett.*, **2009**, 50, 5497.

RMN 1H ($CDCl_3$, 298 K, 400 MHz): δ 9.91 (s, 1H, CHO), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_a), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_b), 4.78 (d, J = 2.4 Hz, 2H, CH_2), 2.57 (t, J = 2.4 Hz, 1H, H_d).

2,2'-((4-(prop-2-yn-1-yloxy)phényl)méthylène)bis(1H-pyrrole) : 28

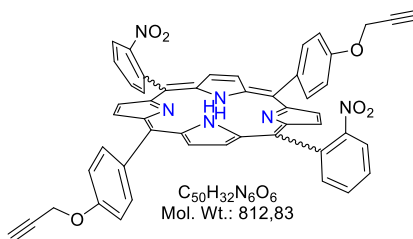


$C_{18}H_{16}N_2O$
Mol. Wt.: 276,33

A 25 équivalents de pyrrole (141 mL, 2.045 mol) dégazé avec de l'argon est ajouté un équivalent de l'aldéhyde **27** (13.1 g, 0.082 mol) puis 1 équivalent d'acide trifluoroacétique (6.30 mL, 0.082 mol). Le pyrrole est évaporé avec la pompe à vide en chauffant à ~ 55 °C. Le résidu est purifié sur colonne de silice avec un mélange 70/30 de DCM et de cyclohexane. On obtient le dipyrrométhane **28** sous la forme d'une huile jaunâtre qui doit être conservée à 0 °C et à l'abri de la lumière (rendement = 49%, 11.1 g). Le spectre RMN 1H du produit est conforme à celui décrit par Xiong *et al.* dans le *Dalton Trans.*, **2015**, 44, 2541.

RMN 1H ($CDCl_3$, 298 K, 400 MHz): δ 7.91 (s, 2H, NH), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_a), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_b), 6.69 (q, J = 2.4 Hz, 2H, $H_{\beta'}$), 6.16 (q, J = 2.9 Hz, 2H, H_{β}), 5.92 (d, J = 3.4 Hz, 2H, H_{α}), 5.44 (s, 1H, H_e), 4.68 (d, J = 2.5 Hz, 2H, H_c), 2.51 (t, J = 2.4 Hz, 1H, H_d).

5,15-bis-(2-nitrophényl)-10,20-bis-(4-(prop-2-yn-1-yloxy)-phényl)-porphyrine : 29

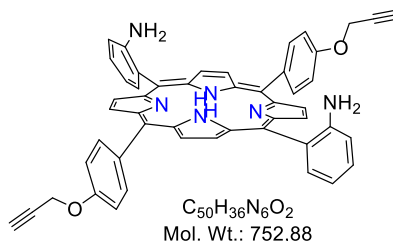


1 éq du dipyrrométhane **28** (11.1 g, 0.040 mol) et 1 éq de 2-nitro-benzaldéhyde (6.07 g, 0.040 mol) sont solubilisés dans du dichlorométhane (4.0 L), la solution est dégazée par bullage d'argon pendant 1h à température ambiante, puis sont ajoutés 1.8 éq d'acide trifluoroacétique (5.57 mL, 0.072 mol). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 nuit sous argon. Puis de la DDQ (13.7 g, 0.060 mol, 1.5 éq.) est ajoutée au milieu réactionnel et après 30 min d'agitation, de la triéthylamine (11.2 mL, 0.080 mol) est ajoutée. La solution est concentrée et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice une première fois avec du DCM, puis une deuxième fois avec un mélange 70/30 de DCM/cyclohexane. Les deux atropoisomères α^2 et $\alpha\beta$ non séparables de la porphyrine **29** sont alors obtenus sous la forme d'un solide violet avec 12% de rendement (1.99 g).

RMN ¹H (CDCl₃, 298 K, 400 MHz): δ 8.86 (d, J = 4.6 Hz, 4H, H _{β pyr}), 8.63 (d, J = 4.8 Hz, 4H, H _{β pyr}), 8.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H, HAr_{nitro}), 8.31 – 8.01 (m, 6H, HAr_{prop} + HAr_{nitro}), 8.02 – 7.88 (m, 4H, HAr_{nitro}), 7.36 (m, 4H, HAr_{prop}), 4.98 (t, J = 2.4 Hz, 4H, CH₂), 2.69 (t, J = 2.3 Hz, 2H, CCH), -2.69 (m, 2H, NH).

MALDI-TOF = m/z 812.379 [M]⁺ calculée 812.2383.

5,15-bis-(2-aminophényl)-10,20-bis-(4-(prop-2-yn-1-yloxy)-phényl)-porphyrine : 30 α^2

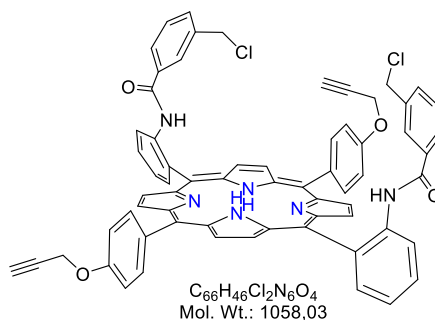


Les deux atropoisomères α^2 et $\alpha\beta$ de la porphyrine **29** (1.2 g, 1.476 mmol, 1 éq.) sont solubilisés dans 35 mL d'un mélange d'acide chlorhydrique et d'EtOH (2.5/1) en présence de 16 éq de sels d'étain (5.33 g, 23.62 mmol) en chauffant à 50 °C pendant 1h. Le milieu est ensuite neutralisé avec une solution aqueuse saturée en KOH à 0 °C puis du DCM est ajouté. La phase organique est alors séparée puis concentrée à l'évaporateur rotatif. Le résidu est déposé sur colonne de silice avec du DCM et 0,5 % de MeOH. La porphyrine **30 α^2** est alors séparée et obtenue sous la forme d'un solide violet avec un rendement de 64% (700 mg).

RMN ¹H (CDCl₃, 298 K, 400 MHz): δ 8.90 (d, J = 4.8 Hz, 4H, H _{β pyr}), 8.87 (d, J = 4.9 Hz, 4H, H _{β pyr}), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 4H, HAr_{prop}), 7.90 (d, J = 7.3 Hz, 2H, HAr_{aniline}), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H, HAr_{aniline}), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 4H, HAr_{prop}), 7.18 (t, J = 7.4 Hz, 2H, HAr_{aniline}), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H, HAr_{aniline}), 4.99 (d, J = 2.4 Hz, 4H, CH₂), 3.51 (s, 4H, NH₂), 2.69 (t, J = 2.4 Hz, 2H, CCH), -2.71 (s, 2H, NH).

MALDI-TOF = m/z 752.844 [M]⁺ calculée 752.2900.

α -5,15-bis-{2-[(3-chlorométhyl)benzoylamino]phényl}-10,20-bis-(4-(prop-2-yn-1-yloxy)-phényl)-porphyrine : 31

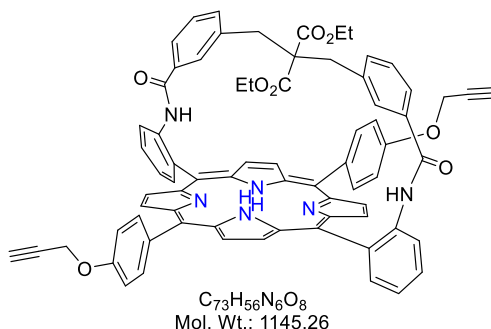


A une solution de la porphyrine **30** α^2 (800 mg, 1.06 mmol, 1 éq.) dans le THF anhydre (82 mL), 5 équivalents de triéthylamine (740 μ L, 5.31 mmol) sont ajoutés, puis le milieu réactionnel est placé à 0 °C. 4 équivalents du chlorure de l'acide (3-chlorométhyle)-benzoïque (604 μ L, 4.25 mmol) sont ensuite ajoutés goutte à goutte. Au bout d'1h, du MeOH est ajouté et la solution est concentrée à l'évaporateur rotatif. Le produit **31** est ensuite purifié sur colonne de silice avec un mélange 90/10 de DCM/cyclohexane (rendement = 60 %, 659 mg, solide violet).

RMN 1H ($CDCl_3$, 298 K, 400 MHz): δ 8.94 (d, J = 4.8 Hz, 4H, $H_{\beta pyr}$), 8.91 – 8.85 (m, 6H, $H_{Ar\text{més}} + H_{\beta pyr}$), 8.20 – 8.01 (m, 7H, $H_{Ar\text{prop}} + H_{Ar\text{més}}$), 7.96 – 7.84 (td, J = 7.7 Hz, 2 Hz, 2H, $H_{Ar\text{més}}$), 7.66 – 7.56 (m, 4H, $NHCO + H_{Ar\text{més}}$), 7.36 (t, J = 6.8 Hz, 4H, $H_{Ar\text{prop}}$), 6.74 (dt, J = 7.5, 1.5 Hz, 2H, $H_{Ar\text{piquet}}$), 6.56 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 2H, $H_{Ar\text{piquet}}$), 6.49 (t, J = 7.7 Hz, 2H, $H_{Ar\text{piquet}}$), 6.33 (d, J = 1.8 Hz, 2H, $H_{Ar\text{piquet}}$), 4.97 (d, J = 2.4 Hz, 4H, $CH_2\text{prop}$), 3.30 (s, 4H, CH_2Cl), 2.69 (t, J = 2.4 Hz, 2H, CCH), -2.60 (s, 2H, NH).

MALDI-TOF = m/z 1059.360 $[M+H]^+$ calculée 1059.0398.

α -5,15-bis-{2,2'-[3,3'(2,2-diéthoxycarbonyl)propane-1,3-diyl]benzoylamino]phényl}-10,20-bis-(4-(prop-2-yn-1-yloxy)-phényl)-porphyrine : 32



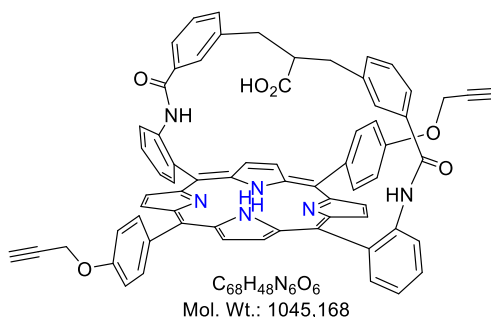
12 équivalents de sodium (172 mg, 7.474 mmol) sont dissous dans de l'éthanol absolu (33 mL), puis 10 équivalents de malonate de diéthyle (946 μ L, 6.229 mmol) y sont ajoutés. Une solution de la porphyrine **31** (659 mg, 0.623 mmol, 1 éq.) dans du DCM (111 mL) est préparée et la solution de malonate d'éthyle et d'éthanoate de sodium y est ajoutée. Le milieu réactionnel est agité pendant 1h à température ambiante. Puis la réaction est stoppée avec de l'eau distillée, et la suspension est concentrée afin d'éliminer toute trace d'éthanol. Le résidu est repris dans de l'eau et du DCM, la phase organique est ensuite séparée puis concentrée. Le produit est alors purifié sur colonne de silice avec 100% de DCM, puis avec 0,5% et 1% de MeOH (rendement = 65%, 464 mg, solide rouge).

RMN ^1H (CDCl_3 , 298 K, 400 MHz): δ 9.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 8.92 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 8.86 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 8.19 (s, 2H, NHCO), 8.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H, HAr_{prop} + $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.90 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 7.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.36 (m, 2H, HAr_{prop}), 6.97 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 6.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 4.97 (m, 6H, HAr_{anse} + CH_2prop), 2.68 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, CCH), 1.69 (s, 4H, CH_2benz), 1.26 (m, 4H, CH_2ester), -0.54 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, CH_3ester), -2.43 (s, 2H, NH).

RMN ^{13}C (126 MHz, 298 K, CDCl_3) : δ 167.58, 164.39, 157.66, 138.84, 135.94, 135.12, 134.94, 134.72, 133.72, 132.45, 131.22, 129.92, 129.04, 128.28, 127.43, 125.88, 122.88, 120.48, 119.77, 113.81, 113.52, 113.39, 59.92, 58.79, 56.18, 53.42, 42.50, 29.71, 12.01.

ESI HRMS : m/z théorique 1145.42324 $[\text{M}+\text{H}]^+$ pour $\text{C}_{73}\text{H}_{56}\text{N}_6\text{O}_8$ trouvé 1145.4243 (1 ppm).

α -5,15-bis-{2,2'-[3,3'-(2,2-carboxy)propane-1,3-diyl]benzoylamino]phényl}-10,20-bis-(4-(prop-2-yn-1-yloxy)-phényl)-porphyrine : **33**

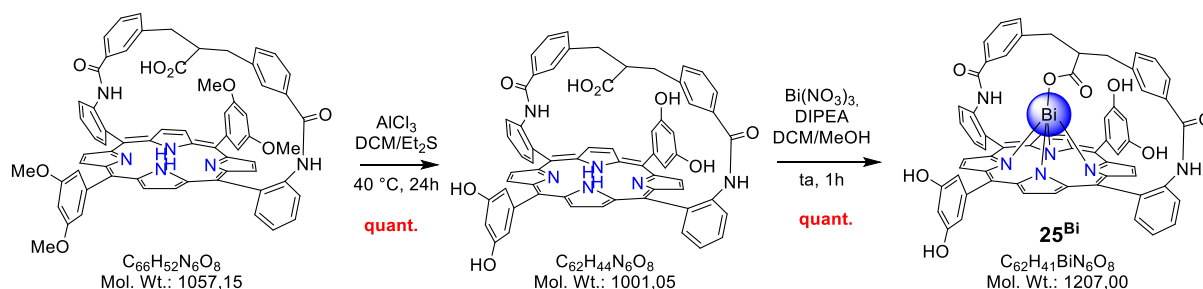


A une solution de la porphyrine **32** (100 mg, 0.087 mmol, 1 éq.) dans le THF anhydre (50 mL) est ajoutée 10 mL d'une solution éthanoïque de KOH (245 mg, 4.366 mmol, 50 éq.) sous argon. Le milieu réactionnel est agité pendant 15h à 100 °C sous argon, puis il est neutralisé à 0 °C avec une solution aqueuse de HCl 1M. De l'eau distillée est ensuite ajoutée, le précipité formé est alors filtré sur fritté et lavé plusieurs fois à l'eau. Le précipité est alors déposé sur colonne de silice dans du DCM et le produit est élué avec du DCM et un gradient de MeOH de 0 à 1%. La porphyrine **33** est alors obtenue avec 9% de rendement sous la forme d'un solide rouge (8 mg).

RMN ^1H (CDCl_3 , 298 K, 500 MHz): 9.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}\text{anse}$), 9.01 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\beta\text{pyr}}$), 8.94 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\beta\text{pyr}}$), 8.87 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\beta\text{pyr}}$), 8.81 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\beta\text{pyr}}$), 8.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}\text{prop}$), 8.11 – 7.96 (m, 4H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}\text{anse}$ + $\text{HAr}_{\text{mésO}}\text{prop}$), 7.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.80 (s, 2H, NHCO), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 7.55 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}\text{anse}$), 7.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}\text{prop}$), 7.35 – 7.27 (m, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}\text{prop}$), 7.00 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 6.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 5.07 (s, 2H, HAr_{anse}), 5.00 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, CH_2prop), 4.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, CH_2prop), 2.69 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, CCH), 2.66 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, CCH), 1.71 (dd, $J = 13.2, 3.6$ Hz, 2H, CH_2benz), 1.44 (m, 1H, CHCO), 1.06 – 0.92 (m, 2H, CH_2benz).

ESI HRMS : m/z théorique 1043.35626 $[\text{M}-\text{H}]^-$ pour $\text{C}_{68}\text{H}_{47}\text{N}_6\text{O}_6$ trouvé 1043.3599 (4 ppm).

α -5,15-bis-{2,2'-[3,3'-(2,2-carboxy)propane-1,3-diyl]benzoylamino]phényl}-10,20-bis-(3,5-dihydroxy-phényl)-porphyrine : **25 et complexe **25^{Bi}****



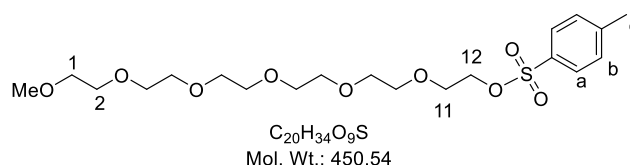
Le complexe **25^{Bi}** est obtenu en deux étapes à partir de la mono-anse **15**. Cette dernière (400 mg, 0.378 mmol, 1 éq.) en solution dans un mélange anhydre 4/1 de DCM/Et₂S (300 mL), est mise en présence de trichlorure d'aluminium (2.52 g, 18.92 mmol, 50 éq.) à 40 °C pendant 24h sous argon. Puis de l'eau distillée est ajoutée à 0°C, la phase organique est alors séparée puis concentrée et séchée pour conduire quantitativement à la porphyrine **25**. Le brut réactionnel est directement repris dans du DCM (70 mL) en présence de DIPEA (659 μ L, 3.784 mmol, 10 éq.) et 5 équivalents Bi(NO₃)₃ (917 mg, 1.892 mmol) en solution dans 30 mL de MeOH sont ajoutés. Le mélange est agité pendant 1h à température ambiante. Le complexe **25^{Bi}** sera ensuite purifié sur colonne de silice avec du CHCl₃ et un gradient de MeOH de 0,5 à 2%. Le rendement est quantitatif (456 mg, solide vert).

RMN ¹H (CDCl₃/CD₃OD 9:1, 298 K, 400 MHz): δ 9.41 (d, J = 4.7 Hz, 2H, H _{β pyr}), 9.22 (d, J = 4.7 Hz, 2H, H _{β pyr}), 9.14 (m, 6H, H _{β pyr} + HAr_{més}o), 8.56 (s, 2H, NHCO), 8.09 (d, J = 7.5 Hz, 2H, HAr_{més}o), 7.93 – 7.76 (m, 3H, HAr_{més}o + HAr_{més}o), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 2H, HAr_{més}o), 7.11 (s, 1H, HAr_{més}o), 6.99 (s, 1H, HAr_{més}o), 6.87 (t, J = 7.7 Hz, 2H, HAr_{anse}), 6.80 (s, 1H, HAr_{més}o), 6.78 – 6.69 (m, 3H, HAr_{més}o + HAr_{anse}), 6.66 (s, 1H, HAr_{més}o), 5.36 (s, 2H, HAr_{anse}), 2.32 (d, J = 11.8 Hz, 2H, CH₂benz), 1.79 (t, J = 12.2 Hz, 2H, CH₂benz), 1.56 – 1.42 (m, 1H, CHCO).

UV-visible :

- composé **25** : λ /nm (10^{-3} ϵ /dm³.mol⁻¹.cm⁻¹) 424 (253.8), 516 (16.9), 551 (7.6), 590 (7.8) 646 (5.7).
- complexe **25^{Bi}** : λ /nm (10^{-3} ϵ /dm³.mol⁻¹.cm⁻¹) 473 (156.2), 604 (10.5), 654 (11.5).

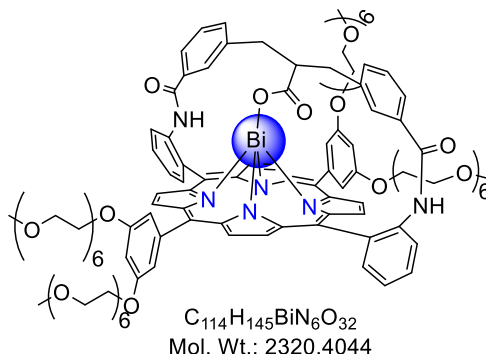
2,5,8,11,14,17-hexaoxonadécan-19-yl 4-méthylbenzènesulfonate : **26**



A une solution de chlorure de tosylo (2.57 g, 13.5 mmol, 2 éq.) dans du DCM anhydre (9.6 mL) est ajouté 1.09 mL de pyridine distillée (13.5 mmol, 2 éq.) suivi de 2 g de *O*-méthylhexaéthylène glycol (6.75 mmol, 1 éq.) sous argon. Le milieu réactionnel est agité 1 nuit à température ambiante puis le solvant est évaporé. Le produit **26** est alors purifié sur colonne de silice avec du DCM et un gradient de 0 à 3 % de MeOH (rendement = 89%, 2.71 g, liquide jaunâtre). Le spectre RMN ¹H est en accord avec celui décrit dans la littérature (Baccaro *et al.*, *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 218 – 226).

RMN ^1H (CDCl_3 , 298 K, 400 MHz): δ 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_a), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_b), 4.16 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H, H_1), 3.71 – 3.48 (m, 24H, $\text{H}_2\text{-H}_{12}$), 3.38 (s, 3H, H_c), 2.45 (s, 3H, OCH_3).

Complexe 16^{Bi}

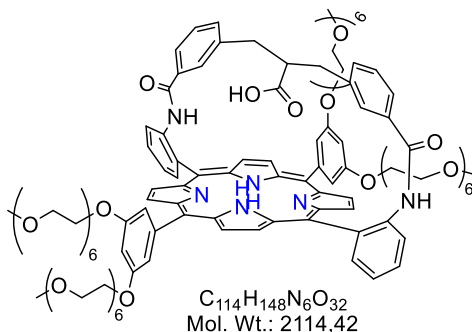


Dans un ballon sont ajoutés le complexe 25^{Bi} (150 mg, 0.124 mmol, 1 éq.), du K_2CO_3 (343 mg, 2.486 mmol, 20 éq.) et le composé **26** (447 mg, 0.994 mmol, 8 éq.) puis sous argon est ajoutée de la DMF anhydre (21 mL). La réaction est chauffée sous argon à 75°C pendant 1 nuit. Puis on laisse le milieu revenir à température ambiante, de l'eau distillée est ajoutée et la porphyrine est extraite de la phase aqueuse avec du CHCl_3 . Après concentration le solide est purifié sur colonne de silice avec du CHCl_3 et un gradient de MeOH de 0 à 4%. Le produit 16^{Bi} est obtenu sous la forme d'un liquide visqueux vert avec un rendement de 46% (132 mg).

RMN ^1H (500 MHz, 298 K, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.48 (sl, 2H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 9.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 9.20 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 9.04 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 9.03 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 8.98 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 8.30 – 8.03 (m, 3H, $\text{HAr}_{\text{mésO-HEG}} + \text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.91 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.64 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.51 (s, 1H, $\text{HAr}_{\text{mésO-HEG}}$), 7.28 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 7.11 (s, 1H, $\text{HAr}_{\text{mésO-HEG}}$), 7.08 – 6.97 (m, 6H, HAr_{anse}), 6.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 5.48 (s, 2H, HAr_{anse}), 4.34 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-HEG}$), 4.22 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-HEG}$), 3.86 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-HEG}$), 3.75 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-HEG}$), 3.69 – 3.43 (m, 88H, $\text{CH}_2\text{-HEG}$), 3.15 (s, 3H, CH_3), 3.14 (s, 3H, CH_3), 3.12 (s, 3H, CH_3), 3.10 (s, 3H, CH_3), 2.34 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H, CH_2benz), 1.91 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H, CH_2benz), 1.43 – 1.32 (m, 1H, CHCO).

UV-visible : λ/nm ($10^{-3} \epsilon/\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) 473 (184.6), 605 (7.8), 654 (9.2).

α -5,15-bis-{2,2'-[3,3'(2,2-carboxy)propane-1,3-diyl]benzoylamino]phényl}-10,20-bis-(3,5-dihexaéthylène glycol-phényl)-porphyrine : 16



La porphyrine hydrosoluble est obtenue à partir du complexe de **25^{Bi}** (132 mg, 0.057 mmol, 1 éq.) en le plaçant dans 50 mL de DCM et en ajoutant sous agitation 200 μ L d'une solution d'HCl 12M pendant 30 min. Après séparation de la phase organique et concentration on obtient la porphyrine **16** base libre quantitativement sous la forme d'un liquide visqueux rouge (120 mg).

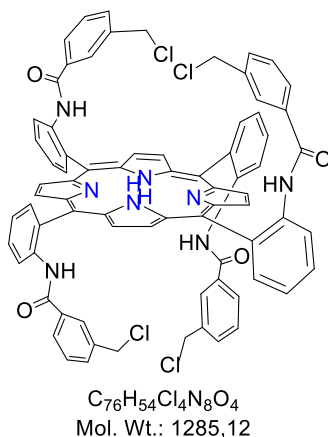
RMN 1H (DMSO, 298 K, 400 MHz) : δ 9.01 (d, J = 4.8 Hz, 2H, $H_{Ar_{\beta pyr}}$), 8.92 (s, 2H, NHCO), 8.86 (sl, 4H, $H_{Ar_{\beta pyr}}$), 8.79 (d, J = 4.8 Hz, 2H, $H_{Ar_{\beta pyr}}$), 8.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H, $H_{Ar_{mésO}}$), 8.22 (d, J = 7.5 Hz, 2H, $H_{Ar_{mésO}}$), 7.93 (t, J = 8.1 Hz, 2H, $H_{Ar_{mésO}}$), 7.82 – 7.64 (m, 3H, $H_{Ar_{mésO}}$ + $H_{Ar_{mésO-HEG}}$), 7.31 (s, 1H, $H_{Ar_{mésO-HEG}}$), 7.24 (s, 1H, $H_{Ar_{mésO-HEG}}$), 7.21 – 7.10 (m, 3H, $H_{Ar_{anse}}$ + $H_{Ar_{mésO-HEG}}$), 7.03 – 6.88 (m, 4H, $H_{Ar_{anse}}$ + $H_{Ar_{mésO-HEG}}$), 6.73 (d, J = 7.6 Hz, 2H, $H_{Ar_{anse}}$), 4.85 (s, 2H, $H_{Ar_{anse}}$), 4.37 – 4.09 (m, 8H, CH_{2-HEG}), 3.90 – 3.71 (m, 10H, CH_{2-HEG}), 3.38 (m, 76H, CH_{2-HEG}), 3.21 (s, 3H, CH_{3-HEG}), 3.15 (s, 3H, CH_{3-HEG}), 3.11 (s, 6H, CH_{3-HEG}), 1.96 (sl, 1H, CHCO), 1.09 (sl, 2H, CH_2benz), 0.87 (sl, 2H, CH_2benz), -2.81 (s, 2H, NH).

RMN ^{13}C (DMSO, 330 K, 101 MHz) : δ 134.15, 133.74, 132.22, 131.88, 130.15, 123.66, 122.12, 119.18, 114.31, 100.55, 71.80, 70.35, 69.61, 68.24, 50.20.

UV-visible : λ/nm ($10^{-3} \epsilon/dm^3 \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$) 424 (301.1), 517 (14.0), 553 (4.4), 589 (4.4), 647 (1.9).

ESI HRMS : m/z théorique 2114.02109 $[M+H]^+$ pour $C_{114}H_{149}N_6O_{32}$ trouvé 2114.0204.

α -5,15- β -10,20-Tetrakis-{2-[(3-chlorométhyl)benzoylamino]phényl}-porphyrine : 34

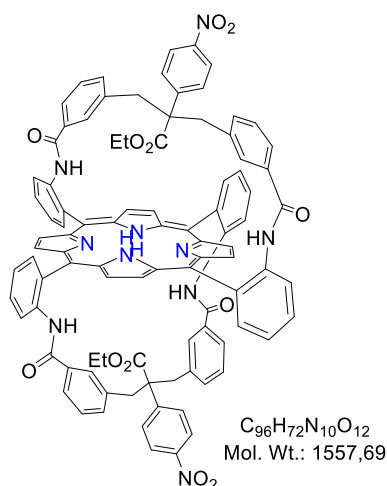


La **TAPP $\alpha\beta\alpha\beta$** (1 g, 1.48 mmol, 1 éq.) est solubilisée dans le THF anhydre (115 mL) sous argon et la Et_3N est ajoutée (1.65 mL, 11.9 mmol, 8 éq.). Le chlorure de l'acide 3-(chlorométhyl)benzoïque (1.26

mL, 8.89 mmol, 6 éq.) est ajouté goutte à goutte à 0 °C et le milieu réactionnel est agité sous argon à température ambiante pendant 45 min. Un peu de MeOH est ajouté pour stopper la réaction et le mélange est concentré puis purifié sur colonne de silice. Le produit **34** attendu est élué avec du DCM et est obtenu sous la forme d'un solide rouge avec 84 % de rendement (1.6 g). Le spectre RMN ¹H est en accord avec celui décrit dans une publication antérieure du groupe (*Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1207).

RMN ¹H (CDCl₃, 298 K, 400 MHz) δ 8.93 (s, 8H, H_{βpyr}), 8.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H, HAr_{més}o), 8.05 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 4H, HAr_{més}o), 7.94-7.86 (m, 4H, HAr_{més}o), 7.57 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 4H, HAr_{més}o), 7.44 (s, 4H, NHCO), 6.74 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 4H, HAr_{piquet}), 6.63 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 4H, HAr_{piquet}), 6.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H, HAr_{piquet}), 6.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 4H, HAr_{piquet}), 3.33 (s, 8H, CH₂benz), -2.52 (s, 2H, NH).

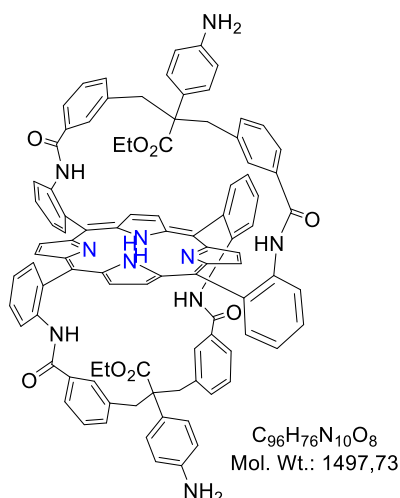
α-5,15-β-10,20-bis-{2,2'-[3,3'-2-(4-nitrophényl)-2-(éthoxycarbonyl)propane-1,3-diyl]dibenzoylamino]diphényl}-porphyrine : 35



A une suspension de sodium (115 mg, 4.98 mmol, 16 éq) dans le THF anhydre (40 mL) ajouter 521 mg de 4-nitrophénylacétate d'éthyle (2.49 mmol, 8 éq) sous argon et laisser agiter 1h à ta. Puis ajouter 986 µL d'éther 15-couronne-5 (4.98 mmol, 16 éq) dans le milieu réactionnel et agiter encore 1h à température ambiante. Le mélange est ensuite ajouté à la porphyrine **34** (400 mg, 0.311 mmol, 1 éq) en solution dans le THF anhydre (360 mL) sous argon. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à ta pendant 1 nuit, puis la réaction est stoppée avec de l'eau distillée. Le THF est évaporé et la mixture est reprise dans le DCM, la phase organique est séparée, concentrée puis purifiée par chromatographie sur colonne avec du DCM et un gradient de MeOH de 0 à 1%. Le produit **35** est obtenu sous la forme d'un solide rouge avec un rendement de 63% (305 mg). Le spectre RMN ¹H est en accord avec celui décrit dans une publication antérieure du groupe (*J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2010**, 14, 412).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 9.06 (s, 2H, H_{βpyr}), 9.04 – 8.91 (m, 8H, H_{βpyr} + HAr_{més}o), 8.85 (s, 2H, H_{βpyr}), 8.17 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 2H, HAr_{més}o), 7.97 – 7.83 (m, 6H, HAr_{més}o), 7.78 (s, 4H, NHCO), 7.66 – 7.58 (m, 6H, HAr_{més}o), 7.53 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 2H, HAr_{més}o), 6.82 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H, HAr_{anse}), 6.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H, HAr_{φNO2}), 6.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, HAr_{anse}), 6.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, HAr_{anse}), 5.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H, HAr_{φNO2}), 4.77 (s, 2H, HAr_{anse}), 4.72 (s, 2H, HAr_{anse}), 2.11 – 1.81 (m, 8H, CH₂benz), 0.67 (s, 4H, CH₂ester), -0.78 (s, 6H, CH₃ester), -2.11 (s, 2H, NH).

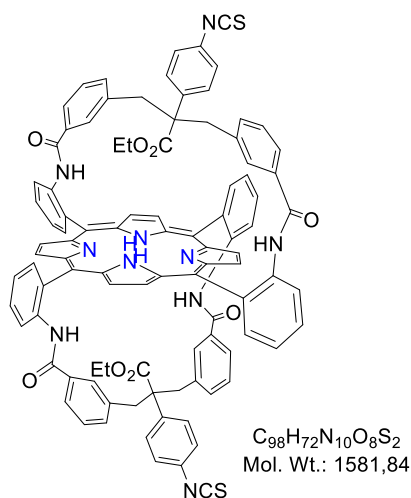
α -5,15- β -10,20-bis-{2,2'-[3,3'-2-(4-aminophényl)-2-(éthoxycarbonyl)propane-1,3-diyl]dibenzoylamino]diphényl}-porphyrine : **36**



Dans un Schlenck de 5 mL, solubiliser 130 mg de porphyrine **35** (0.083 mmol, 1 éq.) dans 835 μ L d'éthanol absolu puis ajouter 202 μ L d'une solution d'HCl 12M. Ajouter ensuite sous agitation 377 mg de SnCl₂.2H₂O (1.669 mmol, 20 éq.) et laisser à ta pendant 48h. Le milieu réactionnel est ensuite neutralisé à 0 °C avec une solution aqueuse saturée en KOH. Du DCM est ensuite ajoutée et la phase organique est séparée, concentrée et purifiée par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange DCM/MeOH 99/1. Le produit **36** est obtenu sous la forme d'un solide rouge avec un rendement de 56% (70 mg). Le spectre RMN ¹H est en accord avec celui décrit dans le *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2010**, 14, 412.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 9.06 (m, 8H, H_{βpyr}), 8.85 (m, 4H, HAr_{més}o), 7.76 (s, 4H, NHCO), 7.88 (m, 8H, HAr_{més}o), 7.61 (m, 4H, HAr_{anse}), 7.53 (t, 4H, *J* = 7.5 Hz, HAr_{més}o), 6.83 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H, HAr_{anse}), 6.37 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H, HAr_{anse}), 4.83 (m, 8H, H_{phén}), 4.57 (s, 2H, HAr_{anse}), 4.55 (s, 2H, HAr_{anse}), 2.68 (s, 4H, NH₂), 1.68 (sl, 8H, CH₂benz), 1.31 (sl, 4H, CH₂ester), -0.51 (sl, 6H, CH₃ester), -2.10 (s, 2H, NH).

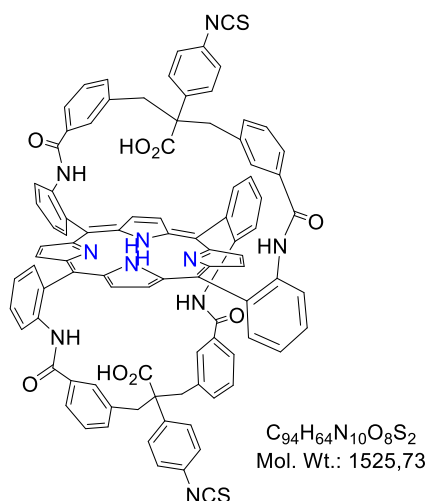
α -5,15- β -10,20-bis-[2,2'-[3,3'-2-(4-isothiocyanato-phényl)-2-(éthoxycarbonyl)propane-1,3-diyl]dibenzoylamino]diphényl}-porphyrine : **37**



A une solution de la porphyrine **36** (70 mg, 0.047 mmol, 1 éq.) dans le CHCl₃ (7 mL) sont ajoutés 3.5 mL d'une solution aqueuse de NaHCO₃ (88 mg, 1.052 mmol, 22.5 éq.). Puis ajouter à 0 °C 14 μ L de thiophosgène (0.187 mmol, 4 éq.) et laisser agiter 3h. La phase organique est alors séparée, concentrée et purifiée sur gel de silice avec du CHCl₃. Le produit **37** est obtenu quantitativement sous la forme d'un solide rouge (75 mg). Le spectre RMN ¹H est en accord avec celui décrit dans une publication antérieure du groupe (*J. Porphyrins Phthalocyanines* **2010**, 14, 412).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 9.04 (m, 8H, H _{β pyr} + HAr_{més}o), 8.94 (s, 2H, H _{β pyr}), 8.88 (s, 2H, H _{β pyr}), 8.11 (d, J = 7.5 Hz, 2H, HAr_{més}o), 7.95 (s, 2H, NHCO), 7.90 (m, 4H, HAr_{més}o), 7.76 (s, 2H, NHCO), 7.60 (m, 4H, HAr_{més}o + HAr_{anse}), 7.55 (t, J = 7.5 Hz, HAr_{més}o), 6.86 (m, 4H, HAr_{anse}), 6.30 (d, J = 7.5 Hz, 4H, HAr_{anse}), 6.26 (d, J = 7.5 Hz, 4H, HAr_{anse}), 5.17 (sl, 4H, HAr _{ϕ NCS}), 5.03 (sl, 4H, HAr _{ϕ NCS}), 4.65 (s, 2H, HAr_{anse}), 4.61 (s, 2H, HAr_{anse}), 2.04 (sl, 4H, CH₂benz), 1.23 (sl, 4H, CH₂benz), 0.88 (sl, 4H, CH₂ester), -0.48 (sl, 6H, CH₃ester), -2.14 (s, 2H, NH).

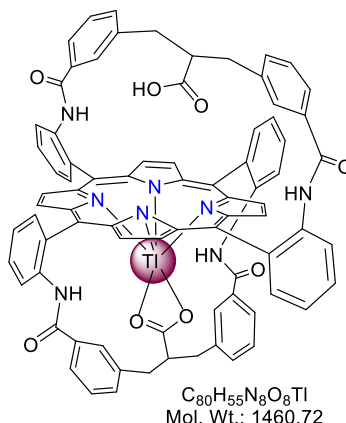
α -5,15- β -10,20-bis-{2,2'-[3,3'-2-(4-isothiocyanato-phényl)-2-(carboxy)propane-1,3-diyl]dibenzoylamino]diphényl}-porphyrine : **38**



A une solution de la porphyrine **37** (75 mg, 0.057 mmol, 1 éq.) dans 57 mL d'un mélange anhydre 4/1 de DCM/Et₂S, sont ajoutés 379 mg d'AlCl₃ (2.845 mmol, 50 éq.) et le milieu réactionnel est chauffé pendant 1h à 40°C. De l'eau distillée est ensuite ajoutée à 0°C, le DCM est évaporé, le précipité obtenu est filtré sur fritté et lavé plusieurs fois à l'eau. Il est alors solubilisé dans un mélange 9/1 de DCM/MeOH, concentré, séché et enfin purifié sur colonne de silice avec du DCM et un gradient de MeOH de 0.5 à 5%. La porphyrine **38** est alors obtenue sous la forme d'un solide rouge avec un rendement de 60% (52 mg). Le spectre RMN ¹H est en accord avec celui décrit dans une publication antérieure du groupe (*J. Porphyrins Phthalocyanines* **2010**, *14*, 412).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.85 (m, 4H, H _{β pyr}), 8.77 (s, 4H, NHCO), 8.63 (s, 2H, H _{β pyr}), 8.48 – 8.33 (m, 6H, HAr_{més}o + H _{β pyr}), 8.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, HAr_{més}o), 8.09 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, HAr_{més}o), 7.88 (m, 4H, HAr_{més}o), 7.72 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 2H, HAr_{més}o), 7.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, HAr_{anse}), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, HAr_{anse}), 7.25 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, HAr_{anse}), 6.95 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, HAr_{anse}), 6.88 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, HAr_{anse}), 6.57 (m, 4H, HAr_{NCS}), 4.92 (s, 4H, HAr_{NCS}), 4.64 (s, 2H, HAr_{anse}), 4.43 (s, 2H, HAr_{anse}), 2.29 (m, *J* = 11.9 Hz, 4H, CH₂benz), 1.31 – 1.20 (m, 2H, CH₂benz), 1.16 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H, CH₂benz), -2.47 (s, 2H, NH).

Chapitre 3

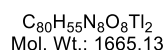
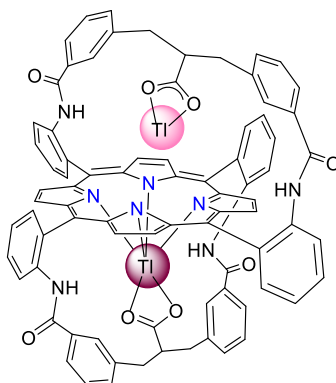
Complexe $4_{Ti(III)}$ 

3 mg de la porphyrine **4** (2.38 μ mol, 1 eq.) sont solubilisés dans une solution contenant 500 μ L d'un mélange 9:1 de CDCl₃/CD₃OD. Le complexe $4_{Ti(III)}$ est obtenu en ajoutant 40 μ L (2.38 μ mol, 1 eq.) d'une solution de Ti(OAc)₃ (11.4 mg dans 500 μ L d'un mélange 9:1 de CDCl₃/CD₃OD) aux 500 μ L de la solution de **4**. Ce complexe est formé quantitativement sur la base des intégrations des signaux RMN ¹H (solution rouge). Il peut également être isolé avec 90% de rendement en le purifiant sur colonne de silice avec du DCM et un gradient de MeOH de 0 à 4%.

RMN ¹H (CDCl₃/CD₃OD 9:1, 298 K, 500 MHz) δ 9.18 (dd, 1H, ³J = 4.8 Hz, ⁴J = 60 Hz, H _{θ pyr}), 9.17 (dd, 1H, ³J = 4.7 Hz, ⁴J = 59 Hz, H _{θ pyr}), 9.09 (dd, 1H, ³J = 4.9 Hz, ⁴J = 65 Hz, H _{θ pyr}), 9.06 (dd, 1H, ³J = 4.7 Hz, ⁴J = 64 Hz, H _{θ pyr}), 8.98 (d, 1H, ⁴J = 63 Hz, ⁴J = 60 Hz, H _{θ pyr}), 8.92 (d, 1H, ³J = 8.4 Hz, HAr_{més}o), 8.89 (dd, 1H, ³J = 4.4 Hz, ⁴J = 65 Hz, H _{θ pyr}), 8.87 (dd, 1H, ³J = 4.4 Hz, ⁴J = 65 Hz, H _{θ pyr}), 8.85 (d, 1H, ³J = 8.4 Hz, HAr_{més}o), 8.79 (d, 1H, ³J = 8.2 Hz, HAr_{més}o), 8.76 (d, 1H, ³J = 8.5 Hz, HAr_{més}o), 8.28 (d, 1H, ³J = 8.0 Hz, HAr_{més}o), 8.06 (d, 1H, ³J = 7.7 Hz, HAr_{més}o), 8.05 (d, 1H, ³J = 7.7 Hz, HAr_{més}o), 7.90-7.82 (m, 5H, 5HAr_{més}o), 7.55-7.45 (m, 6H, 4HAr_{més}o, 2HAr_{anse}), 7.36 (d, 1H, ³J = 7.8 Hz, HAr_{anse}), 7.32 (d, 1H, ³J = 7.8 Hz, HAr_{anse}), 6.97 (t, 1H, ³J = 7.8 Hz, HAr_{anse}), 6.93 (t, 1H, ³J = 7.7 Hz, HAr_{anse}), 6.88 (t, 1H, ³J = 7.8 Hz, HAr_{anse}), 6.84 (t, 1H, ³J = 7.7 Hz, HAr_{anse}), 6.57 (d, 1H, HAr_{anse}), 6.55 (d, 1H, HAr_{anse}), 6.54 (d, 1H, HAr_{anse}), 6.50 (d, 1H, HAr_{anse}), 5.12 (s, 1H, HAr_{anse}), 5.10 (s, 1H, HAr_{anse}), 4.69 (s, 1H, HAr_{anse}), 4.55 (s, 1H, HAr_{anse}), 1.62-1.80 (m, 4H, CHCO + CH₂benz), 1.21-1.31 (m, 2H, CH₂benz), 0.62-0.91 (m, 4H, CH₂benz).

UV-visible : λ /nm (10^{-3} ϵ dm³.mol⁻¹.cm⁻¹) 438 (321.9), 564 (28.6), 598 (13.4).

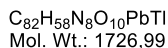
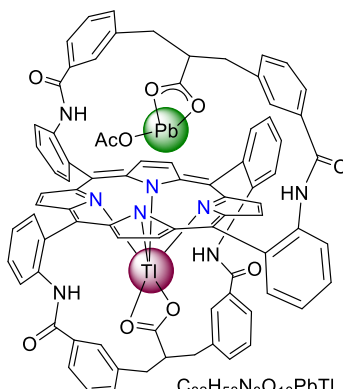
Complexe $4_{Ti(III)}.Ti(I)$



3 mg de la porphyrine **4** (2.38 μ mol, 1 éq.) sont solubilisés dans une solution contenant 500 μ L d'un mélange 9:1 de $CDCl_3/CD_3OD$. Le complexe $4_{Ti(III)}.Ti(I)$ est obtenu en ajoutant 60 μ L (3.57 μ mol, 1.5 éq.) d'une solution de $Ti(OAc)_3$ (11.4 mg dans 500 μ L d'un mélange 9:1 de $CDCl_3/CD_3OD$) au 500 μ L de la solution de **4** menant au complexe $4_{Ti(III)}$ puis en ajoutant 120 μ L (9.52 μ mol, 4 éq.) d'une solution de $TiOAc$ (10.5 mg dans 500 μ L d'un mélange 9:1 de $CDCl_3/CD_3OD$). La formation d'environ 70% de ce complexe a été suivie par spectroscopie RMN 1H (solution rouge).

RMN 1H ($CDCl_3/CD_3OD$ 9:1, 298 K, 500 MHz): δ 9.19-8.80 (m, 12H, $H_{\beta pyr}$ + $H_{Ar_{més0}}$), 8.10 (m, 2H, $H_{Ar_{més0}}$), 7.99 (m, 2H, $H_{Ar_{més0}}$), 7.89-7.84 (m, 4H, $H_{Ar_{més0}}$), 7.51 (m, 8H, $H_{Ar_{més0}}$ + $H_{Ar_{anse}}$), 6.93 (m, 4H, $H_{Ar_{anse}}$), 6.64 (m, 2H, $H_{Ar_{anse}}$), 6.56 (m, 2H, $H_{Ar_{anse}}$), 5.13 (s, 1H, $H_{Ar_{anse}}$), 5.10 (s, 1H, $H_{Ar_{anse}}$), 4.91 (s, 1H, $H_{Ar_{anse}}$), 4.77 (s, 1H, $H_{Ar_{anse}}$), 1.68 (m, 2H, $CHCO$), 1.50 (m, 4H, CH_{2benz}), 1.26 (m, 2H, CH_{2benz}), 0.79 (m, 2H, CH_{2benz}).

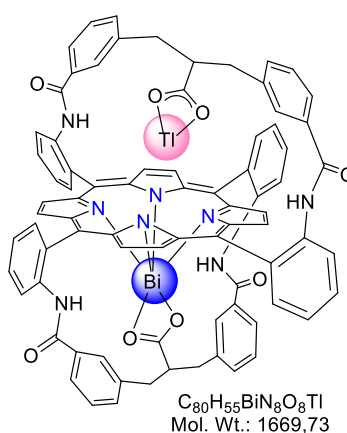
Complexe $4_{Ti(III)}.PbOAc$



3 mg de la porphyrine **4** (2.38 μ mol, 1 éq.) sont solubilisés dans 500 μ L d'un mélange 9:1 de $CDCl_3/CD_3OD$. Le complexe $4_{Ti(III)}.PbOAc$ est obtenu en ajoutant 60 μ L (3.57 μ mol, 1.5 éq.) d'une solution de $Ti(OAc)_3$ (11.4 mg dans 500 μ L d'un mélange 9:1 de $CDCl_3/CD_3OD$) aux 500 μ L de la solution de **4** formant le complexe $4_{Ti(III)}$ puis en ajoutant 120 μ L (7.15 μ mol, 3 éq.) d'une solution de $Pb(OAc)_2$ (10.8 mg dans 500 μ L d'un mélange 9:1 de $CDCl_3/CD_3OD$). Ce complexe est formé quantitativement sur la base des intégrations des signaux RMN 1H (solution rouge).

RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 9:1, 298 K, 500 MHz) δ = 9.34 (dd, 1H, 3J , 4J = 4.7 Hz, 64 Hz, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 9.22 (dd, 1H, 3J , 4J = 4.7 Hz, 64 Hz, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 9.17 (dd, 1H, 3J , 4J = 4.7 Hz, 64 Hz, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 9.09 (dd, 1H, 3J , 4J = 4.7 Hz, 64 Hz, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 9.02-9.00 (m, 2H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$ + $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 8.91 – 8.85 (m, 3H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$ + $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 8.84 (dd, 1H, 3J , 4J = 4.7 Hz, 64 Hz, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 8.81 (d, 1H, 3J = 8.4 Hz, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 8.32 (d, 1H, 3J = 7.5 Hz, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 8.08 (d, 1H, 3J = 7.6 Hz, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.99 (d, 1H, 3J = 7.6 Hz, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.93-7.73 (m, 6H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.59-7.55 (m, 3H, HAr_{anse} + $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.49-7.44 (m, 3H, HAr_{anse} , $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.32 (d, 1H, 3J = 7.5 Hz, HAr_{anse}), 7.28 (d, 1H, HAr_{anse}), 7.00 (t, 1H, 3J = 7.8 Hz, HAr_{anse}), 6.93 (t, 1H, 3J = 7.5 Hz, HAr_{anse}), 6.90 (t, 1H, 3J = 7.8 Hz, HAr_{anse}), 6.87 (t, 1H, 3J = 7.8 Hz, HAr_{anse}), 6.71 (d, 1H, 3J = 7.8 Hz, HAr_{anse}), 6.69 (d, 1H, 3J = 7.8 Hz, HAr_{anse}), 6.60 (d, 1H, 3J = 7.8 Hz, HAr_{anse}), 6.56 (d, 1H, 3J = 7.8 Hz, HAr_{anse}), 5.17 (s, 1H, HAr_{anse}), 5.15 (s, 1H, HAr_{anse}), 5.14 (s, 1H, HAr_{anse}), 5.03 (s, 1H, HAr_{anse}), 1.73 (m, 2H, CHCO), 2.22 (m, 2H, CH_2benz), 1.76 (m, 2H, CH_2benz), 1.26 (m, 2H, CH_2benz), 0.80 (m, 2H, CH_2benz).¹⁴²

Complexe $4_{\text{Bi}}\cdot\text{Ti}(\text{I})$

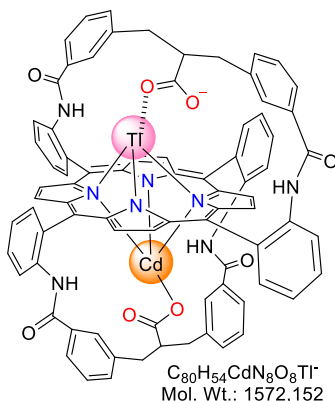


3 mg de la porphyrine 4_{Bi} (2.05 μmol , 1 éq) sont solubilisés dans une solution contenant 500 μL d'un mélange 9:1 de $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$. Le complexe $4_{\text{Bi}}\cdot\text{Ti}(\text{I})$ est obtenu en ajoutant 150 μL (10.2 μmol , 5 éq.) d'une solution de TIOAc (9.0 mg dans 500 μL d'un mélange 9:1 de $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) aux 500 μL de la solution de **4**. Ce complexe est formé quantitativement sur la base des intégrations des signaux RMN ^1H (solution verte).

RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 9:1, DIPEA, 298 K, 500 MHz): δ 9.48 (d, 1H, 3J = 5 Hz, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 9.42 (d, 1H, 3J = 5 Hz, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 9.30 (d, 1H, 3J = 5 Hz, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 9.26 (sl, 2H, 2 $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 9.22 (d, 1H, 3J = 5 Hz, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 9.21 (d, 1H, 3J = 5 Hz, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 9.06 (d, 1H, 3J = 5 Hz, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 9.17-9.20 (m, 2H, 2 $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 8.92 (d, 1H, 3J = 8.7 Hz, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 8.85 (d, 1H, 3J = 8.6 Hz, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 8.79 (dd, 1H, 3J = 8.7 Hz, 4J = 1 Hz, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 8.34 (d, 1H, 3J = 7.8 Hz, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 8.14 (d, 1H, 3J = 7.9 Hz, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.92 (t, 3J = 8.0 Hz, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.82-7.88 (m, 4H, 4 $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.71 (t, 3J = 7.5 Hz, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.58 (t, 3J = 7.5 Hz, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.53 (t, 3J = 7.5 Hz, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.48 (t, 3J = 7.5 Hz, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.43 (d, 1H, 3J = 7.9 Hz, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.30-7.33 (m, 2H, HAr_{anse}), 7.23-7.25 (m, 2H, HAr_{anse}), 6.96 (t, 3J = 7.5 Hz, HAr_{anse}), 6.93 (t, 3J = 7.6 Hz, HAr_{anse}), 6.83 (t, 3J = 7.7 Hz, HAr_{anse}), 6.76-6.81 (m, 3H, 3 $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 6.65 (d, 3J = 7.7 Hz, HAr_{anse}), 5.50 (s, HAr_{anse}), 5.41 (s, HAr_{anse}), 5.39 (s, HAr_{anse}), 4.98 (s, HAr_{anse}), 1.68 (m, 2H, CHCO), 1.50 (m, 4H, CH_2benz), 1.26 (m, 2H, CH_2benz), 0.79 (m, 2H, CH_2benz).

¹⁴² Bien que le signal des AcO^- libres en solution soit large et blindé, le signal de l' AcO^- lié n'a pas été observé et cela même à basse température.

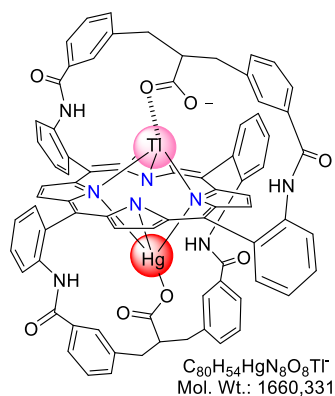
Complexe $4_{Cd}\cdot Ti(I)$



3 mg de la porphyrine **4** (2.38 μ mol, 1 éq.) sont solubilisés dans une solution contenant 500 μ L d'un mélange 9:1 de $CDCl_3/CD_3OD$. Le complexe $4_{Cd}\cdot Ti(I)$ est obtenu en ajoutant 40 μ L (2.38 μ mol, 1 éq.) d'une solution de $Cd(OAc)_2$ (7.9 mg dans 500 μ L d'un mélange 9:1 de $CDCl_3/CD_3OD$) aux 500 μ L de la solution de **4** menant au complexe 4_{Cd} puis en ajoutant 60 μ L (4.76 μ mol, 2 éq.) d'une solution de $TiOAc$ (10.5 mg dans 500 μ L d'un mélange 9:1 de $CDCl_3/CD_3OD$). Ce complexe est formé quantitativement sur la base des intégrations des signaux RMN 1H (solution rouge).

RMN 1H ($CDCl_3/CD_3OD$ 9:1, DIPEA, 298 K, 500 MHz): δ 9.01 (s, 2H, $H_{\beta pyr}$), 8.79 (s, 8H, $H_{Ar\text{més}} + H_{\beta pyr}$), 8.59 (s, 2H, $H_{\beta pyr}$), 8.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, $H_{Ar\text{més}}$), 7.96 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, $H_{Ar\text{més}}$), 7.81 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, $H_{Ar\text{més}}$), 7.75 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, $H_{Ar\text{més}}$), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $H_{Ar\text{més}}$), 7.45 – 7.35 (m, 6H, H_{Ar}), 6.88 (m, 4H, $H_{Ar\text{anse}}$), 6.69 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H, $H_{Ar\text{anse}}$), 5.32 (s, 2H, $H_{Ar\text{anse}}$), 5.29 (s, 2H, $H_{Ar\text{anse}}$), 1.80 (m, 2H, $CHCO$), 1.54 – 1.35 (m, 4H, CH_2benz), 1.21 – 1.17 (m, 2H, CH_2benz), 0.89 (m, 2H, CH_2benz).

Complexes $4_{Hg}\cdot Ti(I)$ et $4HgTi(I)$

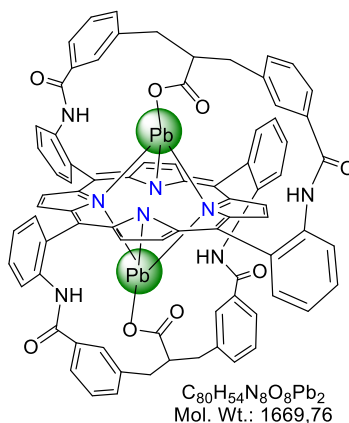


3 mg de la porphyrine **4** (2.38 μ mol, 1 éq.) sont solubilisés dans une solution contenant 500 μ L d'un mélange 9:1 de $CDCl_3/CD_3OD$. Le complexe hétéro-bimétallique de mercure et de thallium est obtenu en ajoutant 40 μ L (2.38 μ mol, 1 éq.) d'une solution de $Hg(OAc)_2$ (9.5 mg dans 500 μ L d'un mélange 9:1 de $CDCl_3/CD_3OD$) au 500 μ L de la solution de **4** menant à un mélange de deux complexes 4_{Hg} et $4Hg_2$ puis en ajoutant 60 μ L (4.76 μ mol, 2 éq.) d'une solution de $TiOAc$ (10.5 mg dans 500 μ L d'un mélange 9:1 de $CDCl_3/CD_3OD$). Ce complexe est formé quantitativement sur la base des intégrations des signaux RMN 1H (solution rouge).

RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 9:1, DIPEA, 298 K, 500 MHz): δ 9.01 (s, 2H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 8.90 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 8.86 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 8.75 (s, 2H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 8.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 8.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 8.18 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 8.05 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.83 (dt, $J = 8.6, 8.1, 1.6$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.77 (td, $J = 7.9, 8.1, 1.6$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.58 (td, $J = 7.7, 7.5, 1.0$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.50 (td, $J = 7.6, 7.5, 1.0$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.22 (m, 4H, HAr_{anse}), 6.83 (m, 4H, HAr_{anse}), 6.62 (m, 4H, HAr_{anse}), 5.44 (s, 2H, HAr_{anse}), 5.33 (s, 2H, HAr_{anse}), 1.89 (m, 4H, CH_2benz), 1.44 (m, 4H, CH_2benz), 1.16 – 1.13 (m, 2H, CHCO).

UV-visible : λ (nm): 429, 465, 587, 639.

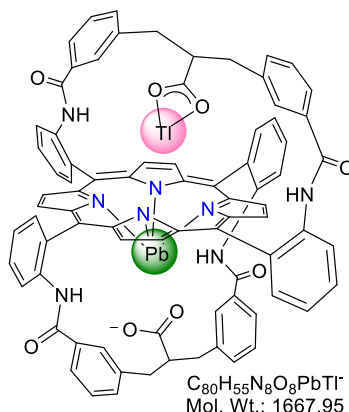
Complexe 4Pb_2



A 25 mg de la porphyrine **4** (0.020 mmol, 1 éq.) en solution dans un mélange 7:1 de DCM/MeOH (3.5 mL) en présence de 8 éq. de DIPEA (27 μL , 0.159 mmol) sont ajoutés 2.5 éq. de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ (19 mg, 0.050 mmol) dans le MeOH. Après 10 min d'agitation à température ambiante, le DCM est évaporé à l'évaporateur rotatif puis de l'eau est rajoutée. La suspension est alors centrifugée pour pouvoir retirer le surnageant, le précipité est ensuite lavé avec du méthanol puis de l'eau est encore ajoutée. Après centrifugation de la suspension et retrait du surnageant, le précipité est repris dans un mélange de $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ et précipité au pentane puis il est encore repris dans le DCM/MeOH et reprécipité dans le pentane. Ces étapes de précipitations successives dans l'eau puis dans le DCM permettent de retirer les ions AcO^- ainsi que la DIPEA en excès. On obtient alors le complexe **4Pb₂** sous la forme d'un solide vert avec un rendement de 90 % (30 mg). Le spectre RMN ^1H est en accord avec celui décrit dans une publication antérieure du groupe (*J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 16017).

RMN ^1H (CDCl_3 , 298 K, 500 MHz): δ 9.67 (s, 2H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 9.03 (m, 12H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$ + $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 8.09 – 7.64 (m, 8H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.47 (m, 4H, HAr_{anse}), 6.88 (m, 8H, HAr_{anse}), 5.79 (s, 2H, HAr_{anse}), 5.37 (s, 2H, HAr_{anse}), 2.40 (m, 2H, CH_2benz), 2.06 (m, 2H, CH_2benz), 1.82 (sl, 4H, CH_2benz), 1.25 (s, 2H, CHCO).

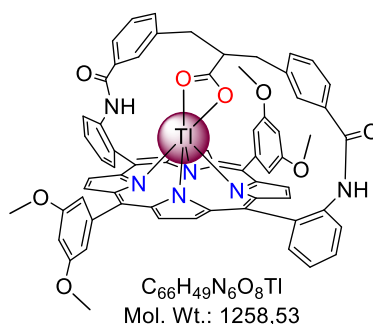
Complexe $4_{Pb} \cdot Ti(I)$



1,5 mg de la porphyrine **4** (1.19 μ mol, 0.5 éq) et 2,0 mg du complexe **4Pb₂** (1.19 μ mol, 0.5 éq) sont solubilisés dans une solution contenant 500 μ L d'un mélange 9:1 de $CDCl_3/CD_3OD$. Le complexe **4Pb.Ti^I** est obtenu en ajoutant 200 μ L (11.9 μ mol, 5 éq.) d'une solution de TlOTf (10.5 mg dans 500 μ L d'un mélange 9:1 de $CDCl_3/CD_3OD$). Ce complexe est formé quantitativement sur la base des intégrations des signaux RMN 1H (solution verte).

RMN 1H ($CDCl_3/CD_3OD$ 9:1, DIPEA, 298 K, 500 MHz): δ 9.26 (d, J = 5.0 Hz, 2H, $H_{\beta pyr}$), 9.11 (sl, 2H, $H_{\beta pyr}$), 9.05 (sl, 1H, $H_{Ar_{mésO}}$), 9.00 (sl, 1H, $H_{Ar_{mésO}}$), 8.93 (sl, 2H, $H_{\beta pyr}$), 8.77 (sl, 2H, $H_{\beta pyr}$), 8.53 (sl, 1H, $H_{Ar_{mésO}}$), 8.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H, $H_{Ar_{mésO}}$), 8.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H, $H_{Ar_{mésO}}$), 8.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H, $H_{Ar_{mésO}}$), 7.95 (s, 1H, $H_{Ar_{mésO}}$), 7.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H, $H_{Ar_{mésO}}$), 7.55 (m, 2H, $H_{Ar_{anse}} + H_{Ar_{mésO}}$), 7.39 (s, 1H, $H_{Ar_{anse}}$), 7.33 (d, J = 7.4 Hz, 1H, $H_{Ar_{anse}}$), 7.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H, $H_{Ar_{anse}}$), 7.03 – 6.91 (m, 2H, $H_{Ar_{anse}}$), 6.79 (d, J = 7.3 Hz, 2H, $H_{Ar_{anse}}$), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H, $H_{Ar_{anse}}$), 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H, $H_{Ar_{anse}}$), 6.66 – 6.38 (m, 3H, $H_{Ar_{anse}}$), 5.64 (s, 1H, $H_{Ar_{anse}}$), 5.58 (s, 3H, $H_{Ar_{anse}}$), 2.18 (s, 2H, CH_2benz), 1.95 – 1.71 (m, 4H, CH_2benz), 1.65 (t, J = 11.3 Hz, 1H, $CHCO$), 1.48 (m, 1H, $CHCO$), 1.01 (m, 2H, CH_2benz).

Complexe $15^{Ti(III)}$

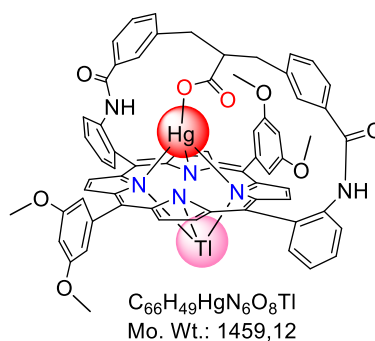


2.5 mg de la porphyrine **15** (2.38 μ mol, 1 éq.) sont solubilisés dans une solution contenant 500 μ L d'un mélange 9:1 de $CDCl_3/CD_3OD$ en présence de DIPEA. Le complexe **15^{Ti(III)}** est obtenu en ajoutant 40 μ L (2.38 μ mol, 1 éq.) d'une solution de $Ti(OAc)_3$ (11.4 mg dans 500 μ L d'un mélange 9:1 de $CDCl_3/CD_3OD$) aux 500 μ L de la solution de **15**. Ce complexe est formé quantitativement sur la base des intégrations des signaux RMN 1H (solution rouge).

RMN 1H ($CDCl_3/CD_3OD$ 9:1, DIPEA, 298 K, 500 MHz): δ 9.21 (d, J = 4.7 Hz, 1H, $H_{\beta pyr}$), 9.08 (d, J = 4.7 Hz, 1H, $H_{\beta pyr}$), 9.05 (d, J = 4.7 Hz, 1H, $H_{\beta pyr}$), 9.02 (d, J = 4.7 Hz, 1H, $H_{\beta pyr}$), 8.94 – 8.88 (m, 3H, $H_{\beta pyr}$), 8.85

(d, $J = 8.5$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 8.76 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 7.94 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.86 (td, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.56 – 7.46 (m, 4H, $\text{HAr}_{\text{mésO}} + \text{HAr}_{\text{anse}}$), 7.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.37 (q, $J = 1.7$ Hz, 1H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.10 (s, 1H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 6.91 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 6.86 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 6.78 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 6.52 (dt, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 2H HAr_{anse}), 5.12 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H HAr_{anse}), 3.93 (s, 3H, CH_3), 3.89 (s, 3H, CH_3), 3.83 (s, 3H, CH_3), 3.82 (s, 3H, CH_3), 2.87 (m, 1H, CHCO), 1.64 (m, 2H, CH_2benz), 1.19 – 1.07 (m, 2H, CH_2benz).

Complexe 15HgTl(I)



2.5 mg de la porphyrine **15** (2.38 μmol , 1 éq.) sont solubilisés dans une solution contenant 500 μL d'un mélange 9:1 de $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ en présence de DIPEA. Le complexe hétéro-bimétallique **15HgTl(I)** est obtenu en ajoutant 40 μL (2.38 μmol , 1 éq.) d'une solution de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (9.5 mg dans 500 μL d'un mélange 9:1 de $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) au 500 μL de la solution de **15** conduisant au complexe **15^{Hg}** puis en ajoutant 30 μL (2.38 μmol , 1 éq.) d'une solution de TlOAc (10.5 mg dans 500 μL d'un mélange 9:1 de $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$). Ce complexe est formé quantitativement sur la base des intégrations des signaux RMN ^1H (solution rouge).

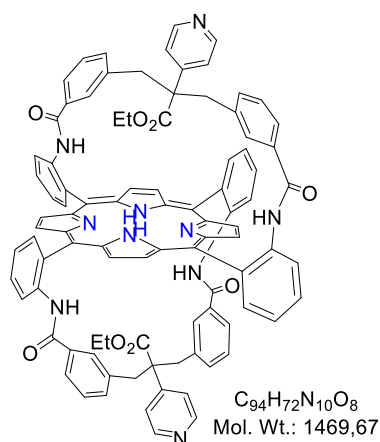
RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 9:1, DIPEA, 298 K, 500 MHz): δ 9.14 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 9.01 – 8.90 (m, 6H, $\text{HAr}_{\text{mésO}} + \text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 8.84 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 7.98 (dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.84 (ddd, $J = 8.8, 7.6, 1.6$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.53 – 7.45 (m, 3H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.40 (dt, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 7.37 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.29 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.23 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 6.92 – 6.84 (m, 3H, HAr_{anse}), 6.78 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 6.60 (dt, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 5.11 (t, $J = 1.8$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 3.94 (s, 3H, CH_3), 3.87(3) (s, 3H, CH_3), 3.87(1) (s, 3H, CH_3), 3.79 (s, 3H, CH_3), 1.95 – 1.87 (m, 2H, CH_2benz), 1.27 – 1.13 (m, 2H, CH_2benz), 0.92 (m, 1H, CHCO).

^{13}C NMR (126 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 9:1) δ 208.33, 176.51, 165.71, 158.93, 149.74, 139.10, 134.14, 133.76, 132.22, 130.11, 128.63, 126.40, 124.02, 123.30, 120.87, 55.67, 55.64, 55.54, 53.45, 53.11, 49.95, 49.60, 49.44, 49.26, 49.09, 49.04, 48.92, 48.75, 48.58, 46.69, 41.48, 39.27.

UV-visible : λ/nm ($10^{-3} \epsilon \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) 430 (59.6), 461 (158.5), 586 (13.6), 632 (8.9).

Chapitre 4

α -5,15- β -10,20-bis-{2,2'-[3,3'-2-(4-pyridyl)-2-(éthoxycarbonyl)propane-1,3-diyl)dibenzoylamino]diphényl}-porphyrine : **48**

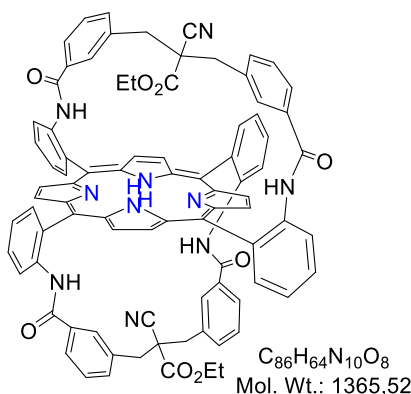


A une suspension de tBuOK (87 mg, 0.778 mmol, 10 éq.) dans le THF anhydre (80 mL), ajouter le 4-pyridylacétate d'éthyle (36 μ L, 0.233 mmol, 3 éq.) et laisser agiter 1h sous argon. Puis ajouter cette suspension goutte à goutte pendant 30min à une solution de la porphyrine **34** (100 mg, 0.078 mmol, 1 éq.) dans le THF anhydre. Laisser agiter 1 nuit à ta sous argon. Ajouter de l'eau distillée et évaporé le THF, reprendre avec du $CHCl_3$. La phase organique est séparée puis concentrée et purifiée sur gel de silice avec du $CHCl_3$ et un gradient de MeOH de 0 à 5%. Le produit **48** est obtenu sous la forme d'un solide rouge avec un rendement de 35% (40 mg).

RMN 1H ($CDCl_3$, 298 K, 500 MHz): δ 9.05 (s, 2H, $H_{\beta pyr}$), 9.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $H_{Ar_{més0}}$), 8.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $H_{Ar_{més0}}$), 8.95 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H, $H_{\beta pyr}$), 8.92 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H, $H_{\beta pyr}$), 8.82 (s, 2H, $H_{\beta pyr}$), 8.10 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, $H_{Ar_{més0}}$), 7.93 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H, $H_{Ar_{més0}}$), 7.89 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H, $H_{Ar_{més0}}$), 7.84 – 7.73 (m, 6H, $NHCO + H_{Ar_{més0}} + H_{Ar_{anse}}$), 7.65 – 7.56 (m, 6H, $NHCO + H_{Ar_{més0}} + H_{Ar_{anse}}$), 7.55 – 7.49 (m, 2H, $H_{Ar_{anse}}$), 7.13 (sl, 4H, H_{py}), 6.81 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H, $H_{Ar_{anse}}$), 6.26 – 6.15 (m, 4H, $H_{Ar_{anse}}$), 5.33 (sl, 4H, H_{py}), 4.75 – 4.65 (m, 4H, $H_{Ar_{anse}}$), 1.82 (d, $J = 11.6$ Hz, 4H, CH_2benz), 1.25 (m, 4H, CH_2benz), 0.87 (sl, 4H, CH_2ester), -0.85 (sl, 6H, CH_3ester), -2.10 (s, 2H, NH).

ESI HRMS : m/z théorique 1469.56074 $[M+H]^+$ pour $C_{94}H_{73}N_{10}O_8$ trouvé 1469.5600 (0 ppm).

α -5,15- β -10,20-bis-{2,2'-[3,3'-2-(cyano)-2-(éthoxycarbonyl)propane-1,3-diyl]dibenzoylamino]diphényl}-porphyrine : 47

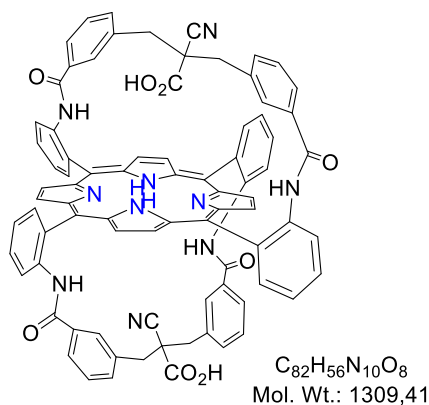


Dans un Schlenck de 5 mL dissoudre 22 mg de Na (0.93 mmol, 24 éq.) dans 1.5 mL d'éthanol anhydre sous argon, puis ajouter 83 μ L de cyanoacétate d'éthyle (0.78 mmol, 20 éq.) et laisser agiter 20 min à température ambiante. Le mélange est ensuite ajouté à la porphyrine **34** (50 mg, 0.039 mmol, 1 éq.) en solution dans le THF anhydre (5 mL) sous argon. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 5 h, puis la réaction est stoppée avec de l'eau distillée et le THF est évaporé. Du DCM est rajouté et la phase organique est séparée, condensée puis purifiée par chromatographie sur colonne. Le produit désiré **47** est élué avec un mélange DCM/MeOH 99/1 (rendement = 58 %, 31 mg, solide rouge). Le spectre RMN 1H est en accord avec celui décrit dans une publication antérieure du groupe (*J. Porphyrins Phthalocyanines* **2010**, 14, 412).

RMN 1H ($CDCl_3$, 298 K, 400 MHz): δ 9.16 – 9.04 (m, 6H, $H_{Ar_{més0}}$ et $H_{\beta_{pyr}}$), 8.91 (s, 4H, $H_{\beta_{pyr}}$), 8.75 (s, 2H, $H_{\beta_{pyr}}$), 8.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, $H_{Ar_{més0}}$), 8.01 – 7.85 (m, 8H, $NHCO + H_{Ar_{més0}}$), 7.85 – 7.71 (m, 6H, $H_{Ar_{més0}} + H_{Ar_{anse}}$), 7.58 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $H_{Ar_{anse}}$), 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $H_{Ar_{anse}}$), 7.21 – 7.07 (m, 9H, $H_{Ar_{anse}}$), 4.92 (s, 2H, $H_{Ar_{anse}}$), 4.84 (s, 2H, $H_{Ar_{anse}}$), 2.18 (m, 4H, CH_{2benz}), 1.65 - 1.54 (m, 8H, $CH_{2ester} + CH_{2benz}$), -1.47 (sl, 6H, CH_3), -2.11 (s, 2H, NH).

ESI HRMS : m/z théorique 1365.49813 $[M+H]^+$ pour $C_{86}H_{65}N_{10}O_8$ trouvé 1365.4981 (0 ppm)

α -5,15- β -10,20-bis-{2,2'-[3,3'-2-(cyano)-2-(carboxy)propane-1,3-diyl]dibenzoylamino]diphényl}-porphyrine : 39



Dans un Schlenck de 5 mL dissoudre 43 mg de Na (1.87 mmol, 24 éq.) dans 3 mL d'éthanol anhydre sous argon, puis ajouter 166 μ L de cyanoacétate d'éthyle (1.56 mmol, 20 éq.) et laisser agiter 20 min

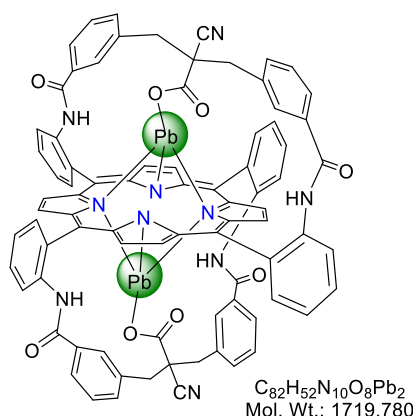
à ta. Le mélange est ensuite ajouté à la porphyrine **34** (100 mg, 0.078 mmol, 1 éq.) en solution dans le THF anhydre (10 mL) sous argon. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à ta pendant 1 nuit, puis 2 mL d'une solution de KOH (87 mg, 1.56 mmol, 20 éq.) dans l'éthanol absolu sont ajoutés au milieu réactionnel. Après 3h d'agitation à ta, le milieu est neutralisé avec une solution d'HCl 1M puis de l'eau est rajouté et la phase organique est séparée avec du CHCl_3 . Celle-ci est concentrée, séchée et le produit **39** est purifié sur colonne de silice avec du CHCl_3 et un gradient de MeOH de 5 à 8 % et de 0.1 à 0.2 % d'AcOH (rendement = 75%, 77 mg, solide rouge).

RMN ^1H (CD_3OD , 298 K, 400 MHz): δ 8.97 (s, 2H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 8.90 – 8.71 (m, 8H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$ + $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 8.66 (s, 2H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 8.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.80 (t, $J = 8.5$ Hz, 4H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.61 – 7.37 (m, 8H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$ + HAr_{anse}), 6.86 (m, 8H, HAr_{anse}), 4.85 (s, 2H, HAr_{anse}), 4.70 (s, 2H, HAr_{anse}), 1.64 – 1.51 (m, 4H, CH_2benz), 1.12 (m, 4H, CH_2benz).

RMN ^{13}C (CD_3OD , 298 K, 101 MHz): δ 174.40, 169.82, 168.49, 165.51, 165.44, 138.52, 138.32, 134.47, 134.41, 133.82, 133.73, 132.62, 132.18, 131.88, 129.86, 129.78, 128.40, 128.34, 127.33, 125.77, 125.55, 123.67, 123.53, 121.69, 121.16, 118.98, 116.41, 114.80, 114.78, 77.34, 53.33, 41.74, 20.63.

MALDI-TOF MS: calc. = 1309.328 $[\text{M}+\text{H}]^+$ pour $\text{C}_{82}\text{H}_{56}\text{N}_{10}\text{O}_8$ trouvée 1309.458, 1265.466 ($\text{M} - \text{CO}_2$) 1221.471 ($\text{M} - 2 \text{CO}_2$) (25 ppm).

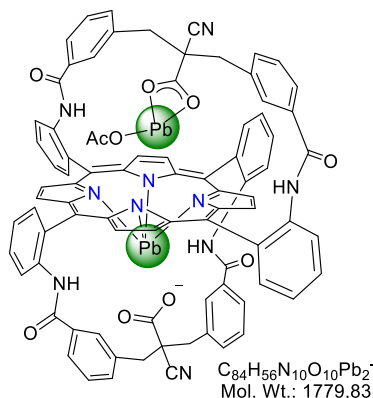
Complexe **39Pb₂**



3 mg de la porphyrine **39** (2.29 μmol , 1 éq.) sont solubilisés dans 500 μL de DMSO-d_6 . Le complexe **39Pb₂** est obtenu en ajoutant 80 μL (4.58 μmol , 2 éq.) d'une solution de $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ (9.5 mg dans 500 μL de DMSO-d_6) au 500 μL de la solution de **39**. Ce complexe est formé quantitativement sur la base des intégrations des signaux RMN ^1H (solution verte).

RMN ^1H (DMSO-d_6 , 298 K, 400 MHz): δ 9.72 (s, 2H, NHCO), 9.69 (s, 2H, NHCO), 9.30 (s, 2H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 9.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 8.99 (s, 2H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 8.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 8.88 (s, 4H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 8.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.94 (dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.89 (t, $J = 8.0$ Hz, 4H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 7.25–7.09 (m, 6H, HAr_{anse}), 7.05 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 5.76 (s, 2H, HAr_{anse}), 5.31 (s, 2H, HAr_{anse}), 2.79 (sl, 2H, CH_2benz), 2.58 (sl, 2H, CH_2benz), 2.33 (sl, 2H, CH_2benz), 2.23 (sl, 2H, CH_2benz).

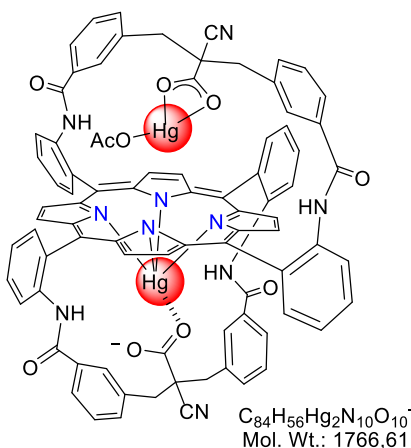
Complexe $39_{Pb} \cdot PbOAc$



3 mg de la porphyrine **39** (2.29 μ mol, 1 éq.) sont solubilisés dans 500 μ L d'un mélange 9:1 de $CDCl_3/CD_3OD$ en présence de 10 éq. de DIPEA. Le complexe $39_{Pb} \cdot PbOAc$ est obtenu en ajoutant 80 μ L (4.58 μ mol, 2 éq.) d'une solution de $Pb(OAc)_2$ (10.3 mg dans 500 μ L d'un mélange 9:1 de $CDCl_3/CD_3OD$) au 500 μ L de la solution de **39**. Ce complexe est formé quantitativement sur la base des intégrations des signaux RMN 1H (solution verte).

RMN 1H ($CDCl_3/CD_3OD$ 9:1, DIPEA, 298 K, 500 MHz): δ 9.43 (s, 2H, $H_{\beta-pyr}$), 9.03 (m, 6H, $H_{\beta-pyr}$), 8.94-8.61 (m, 4H, $H_{\beta-pyr}$ + $H_{Ar_{mésO}}$), 8.01 (sl, 2H, $H_{Ar_{mésO}}$), 7.85 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, $H_{Ar_{mésO}}$), 7.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, $H_{Ar_{mésO}}$), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $H_{Ar_{mésO}}$), 7.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $H_{Ar_{mésO}}$), 7.49 (m, 6H, $H_{Ar_{anse}}$), 7.17 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, $H_{Ar_{anse}}$), 7.06 (dt, $J = 24.6, 7.7$ Hz, 6H, $H_{Ar_{anse}}$), 6.97 (s, 1H, $H_{Ar_{anse}}$), 5.81 (s, 2H, $H_{Ar_{anse}}$), 5.14 (s, 2H, $H_{Ar_{anse}}$), 2.46 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H, CH_2benz), 2.27 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H, CH_2benz), 0.96 – 0.90 (m, 4H, CH_2benz).

Complexe $39_{Hg} \cdot HgOAc$

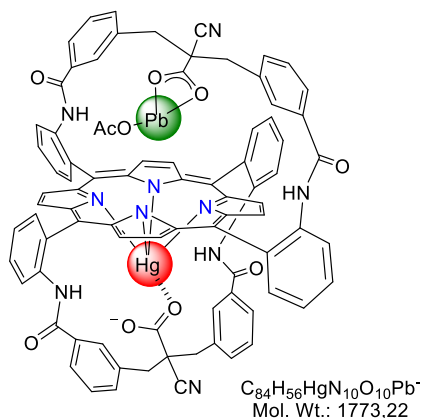


3 mg de la porphyrine **39** (2.29 μ mol, 1 éq.) sont solubilisés dans 500 μ L d'un mélange 9:1 de $CDCl_3/CD_3OD$ en présence de 10 éq. de DIPEA. Le complexe $39_{Hg} \cdot HgOAc$ est obtenu en ajoutant 80 μ L (4.58 μ mol, 2 éq.) d'une solution de $Hg(OAc)_2$ (9.1 mg dans 500 μ L d'un mélange 9:1 de $CDCl_3/CD_3OD$) au 500 μ L de la solution de **39**. Ce complexe est formé quantitativement sur la base des intégrations des signaux RMN 1H (solution rouge).

RMN 1H ($CDCl_3/CD_3OD$ 9:1, DIPEA, 298 K, 500 MHz): δ 9.14 (s, 2H, $H_{\beta-pyr}$), 8.96 (m, 10H, $H_{\beta-pyr}$ + $H_{Ar_{mésO}}$), 8.77 – 8.59 (m, 2H, $H_{\beta-pyr}$), 8.32 – 8.12 (m, 2H, $H_{Ar_{mésO}}$), 8.12 – 7.94 (m, 2H, $H_{Ar_{mésO}}$), 7.84 (t, J

= 8.0 Hz, 2H, HAr_{més}o), 7.79 (t, J = 8.1 Hz, 2H, HAr_{més}o), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 2H, HAr_{anse}), 7.54 (t, J = 7.5 Hz, 2H, HAr_{anse}), 7.50 – 7.40 (m, 4H, HAr_{anse}), 7.13 – 6.90 (m, 8H, HAr_{anse}), 5.27 (s, 2H, HAr_{anse}), 5.12 (s, 2H, HAr_{anse}), 2.32 (s, 2H, CH₂benz), 1.94 (m, 2H, CH₂benz), 1.82 – 1.44 (m, 2H, CH₂benz), 1.34 – 1.10 (m, 2H, CH₂benz).

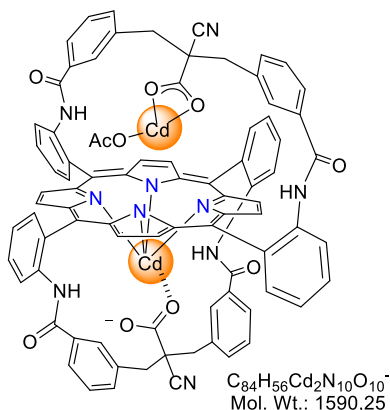
Complexe **39_{Hg}.PbOAc**



3 mg de la porphyrine **39** (2.29 μ mol, 1 éq.) sont solubilisés dans 500 μ L d'un mélange 9:1 de CDCl₃/CD₃OD en présence de 10 éq. de DIPEA. Le complexe **39_{Hg}.PbOAc** est obtenu en ajoutant 40 μ L (2.29 μ mol, 1 éq.) d'une solution de Pb(OAc)₂ (10.3 mg dans 500 μ L d'un mélange 9:1 de CDCl₃/CD₃OD) au 500 μ L de la solution de **39** menant à un mélange de la porphyrine **39** base libre et du complexe **39_{Pb}.PbOAc**. Puis on ajoute 40 μ L (2.29 μ mol, 1 éq.) d'une solution de Hg(OAc)₂ (9.1 mg dans 500 μ L d'un mélange 9:1 de CDCl₃/CD₃OD) et on obtient le complexe **39_{Hg}.PbOAc**. Ce complexe est formé quantitativement sur la base des intégrations des signaux RMN ¹H (solution rouge).

RMN ¹H (CDCl₃/CD₃OD 9:1, DIPEA, 298 K, 500 MHz) : δ 9.22 (s, 1H, HAr_{més}o), 9.14 – 8.62 (m, 10H, H _{β} pyr + HAr_{més}o), 8.56 (sl, 1H, HAr_{més}o), 8.20 (sl, 2H, HAr_{més}o), 7.79 (m, 6H, HAr_{més}o), 7.70 – 7.32 (m, 8H, HAr_{més}o + HAr_{anse}), 6.99 (m, 10H, HAr_{anse}), 5.60 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.08 (s, 1H, HAr_{anse}) et 5.03 (s, 1H, HAr_{anse}), 2.43 (m, 2H, CH₂benz), 2.07 (m, 2H, CH₂benz), 1.72 (m, 2H, CH₂benz), 0.86 – 0.65 (m, 2H, CH₂benz).

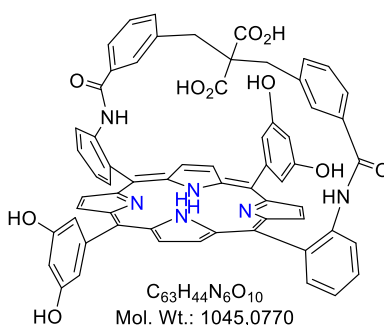
Complexe $39_{\text{Cd}}\cdot\text{CdOAc}$



3 mg de la porphyrine **39** (2.29 μmol , 1 éq.) sont solubilisés dans 500 μL d'un mélange 9:1 de $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ en présence de 10 éq. de DIPEA. Le complexe $39_{\text{Cd}}\cdot\text{CdOAc}$ est obtenu en ajoutant 80 μL (4.58 μmol , 2 éq.) d'une solution de $\text{Cd}(\text{OAc})_2$ (7.6 mg dans 500 μL d'un mélange 9:1 de $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) au 500 μL de la solution de **39**. Ce complexe est formé quantitativement sur la base des intégrations des signaux RMN ^1H (solution rouge).

RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 9:1, DIPEA, 298 K, 500 MHz): δ 9.29 (s, 2H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 9.16 – 8.95 (m, 8H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$ + $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 8.85 (s, 2H, $\text{H}_{\beta\text{-pyr}}$), 8.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.91 (dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.83 (ddd, $J = 8.7, 7.5, 1.6$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.79 (ddd, $J = 8.9, 7.4, 1.6$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.65 – 7.52 (m, 6H, $2\text{HAr}_{\text{mésO}}, 4\text{HAr}_{\text{anse}}$), 7.44 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 7.13 – 7.04 (m, 4H, HAr_{anse}), 7.02 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 5.40 (s, 2H, HAr_{anse}), 5.08 (s, 2H, HAr_{anse}), 2.40 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H, CH_2benz), 2.25 – 1.97 (m, 4H, CH_2benz), 0.85 – 0.60 (m, 2H, CH_2benz).

α -5,15-bis-{2,2'-[3,3'(2,2-dicarboxy)propane-1,3-diyl]benzoylamino}phényl)-10,20-bis-(3,5-hydroxy-phényl)-porphyrine : **44**

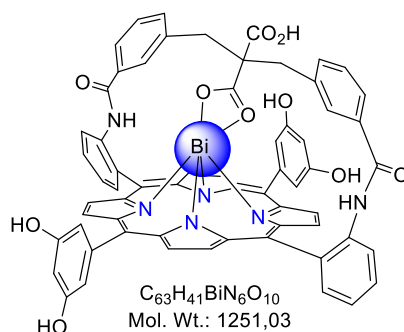


La mono-anse bis-ester **22** (244 mg, 0.211 mmol, 1 éq.) en solution dans un mélange anhydre 4/1 de $\text{DCM}/\text{Et}_2\text{S}$ (mL), est mise en présence de trichlorure d'aluminium (1.406 g, 10.54 mmol, 50 éq.) à 40 °C pendant 24h sous argon. Puis de l'eau distillée est ajoutée à 0 °C, la phase organique est alors séparée puis concentrée et séchée. Le produit est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange de CHCl_3 et de MeOH 95/5 et 1% d'acide acétique. Le produit est alors obtenu sous la forme d'un solide rouge avec un rendement de 54% (120 mg). Le spectre RMN ^1H est en accord avec celui décrit dans une publication antérieure du groupe (*J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2008**, 12, 1223).

RMN ^1H (DMSO, 298 K, 400 MHz): δ 9.81 (s, 2H, OH), 9.67 (s, 2H, OH), 9.04 – 8.65 (m, 12H, NHCO, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$, H_1), 8.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.92 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.65 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 7.25 (s, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.01 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 6.96 (s, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 6.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 6.65 (s, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 4.87 (s, 2H, HAr_{anse}), 1.74 (s, 2H, $\text{CH}_{2\text{benz}}$), 1.23 (s, 2H, $\text{CH}_{2\text{benz}}$), -2.60 (s, 2H, NH).

UV-visible : λ/nm ($10^{-3} \epsilon \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) 427 (265.0), 512 (15.2), 555 (6.5), 594 (5.0), 648 (2.7).

Complexe 44^{Bi}

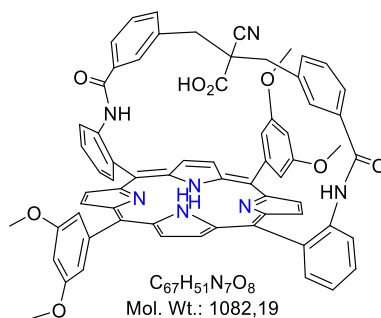


2.6 mg de la porphyrine **44** (2.49 μmol , 1 éq.) sont solubilisés dans une solution contenant 500 μL de DMSO- d_6 en présence de 10 éq. de DIPEA (4.35 μL , 24.9 μmol). Le complexe 44^{Bi} est obtenu en ajoutant 140 μL (8.71 μmol , 3.5 éq.) d'une solution de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ (15.0 mg dans 500 μL de DMSO- d_6) aux 500 μL de la solution de **44** puis 120 μL d'une solution d' AcONBu_4 (9.4 mg dans 500 μL de DMSO- d_6) sont ajoutés. La formation quantitative de ce complexe a été suivie par spectroscopie RMN ^1H (solution verte).

RMN ^1H (DMSO, 298 K, 400 MHz): δ 15.28 (s, 1H, CO_2H), 10.08 – 9.59 (m, 4H, OH), 9.46 (s, 2H, NHCO), 9.30 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 9.27 – 9.17 (m, 4H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 9.14 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 9.11 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\beta\text{pyr}}$), 8.18 (dd, $J = 7.4$, 1.8 Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 8.07 – 7.89 (m, 3H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.88 (sl, 1H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.69 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 7.43 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 7.23 (s, 1H, HAr_{anse}), 7.08 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, HAr_{anse}), 6.95 – 6.78 (m, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}} + \text{HAr}_{\text{anse}}$), 6.70 (sl, 2H, $\text{HAr}_{\text{mésO}}$), 5.27 (s, 2H, HAr_{anse}), 2.83 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_{2\text{benz}}$), 1.06 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{benz}}$).

UV-visible : λ/nm ($10^{-3} \epsilon \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) 473 (237.2), 602 (16.6), 648 (15.0).

α -5,15-bis-{2,2'-[3,3'(2-(carboxy)-2-(cyano)propane-1,3-diyl)benzoylamino]phényl}-10,20-bis-(3,5-diméthoxy-phényl)-porphyrine : **43**

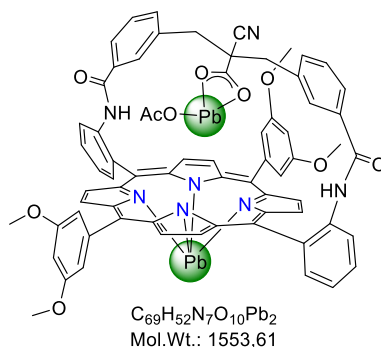


12 équivalents de sodium (51.6 mg, 2.243 mmol) sont dissous dans de l'éthanol anhydre (7 mL), puis 10 équivalents de cyanoacétate d'éthyle (199 μ L, 1.869 mmol) y sont ajoutés. Après 30 min d'agitation à température ambiante, cette solution est ajoutée à la porphyrine **21** (200 mg, 0.187 mmol, 1 éq.) en solution dans le THF anhydre (23 mL). Le milieu réactionnel est agité pendant 4h à température ambiante. On ajoute alors 5 mL d'une solution de KOH (105 mg, 1.869 mmol, 10 éq.) et on laisse agiter à température ambiante pendant 1 nuit. Puis la réaction est stoppée avec de l'eau distillée, et la suspension est concentrée afin d'éliminer toute trace d'éthanol. Le résidu est repris dans du CHCl₃ et la phase organique est séparée puis concentrée. Le produit est alors purifié sur colonne de silice avec du DCM et un gradient de MeOH de 1% à 7%. La porphyrine **43** est obtenue sous la forme d'un solide rouge avec un rendement de 98 % (198 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.97 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, H_{βpyr}), 8.92 (s, 2H, NHCO), 8.86 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, H_{βpyr}), 8.78 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H, H_{βpyr}), 8.73 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H, H_{βpyr}), 8.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, HAr_{més}), 8.23 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 2H, HAr_{més}), 7.92 (td, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 2H, HAr_{més}), 7.72 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, HAr_{anse}), 7.59 (s, 1H, HAr_{més}), 7.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, HAr_{anse}), 7.25 (m, 3H, HAr_{anse}), 7.03 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, HAr_{anse}), 6.97 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, HAr_{més}), 6.91 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, HAr_{més}), 6.86 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, HAr_{anse}), 5.00 (s, 2H, HAr_{anse}), 3.96 – 3.85 (m, 9H, CH₃), 3.81 (s, 3H, CH₃), 1.90 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H, CH₂benz), 1.06 (m, 2H, CH₂benz), -2.74 (s, 2H, NH).

ESI HRMS : *m/z* théorique 1082.38719 [M+H]⁺ pour C₆₇H₅₀N₇O₆ trouvé 1082.3873 (0 ppm).

Complexe **43_{Pb}.PbOAc**

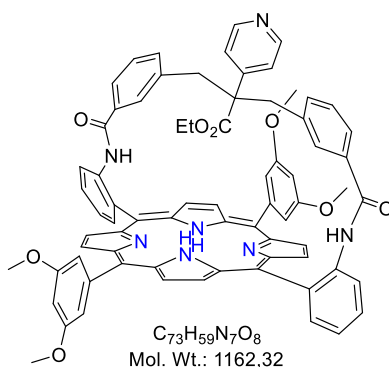


2.58 mg de la porphyrine **43** (2.39 μ mol, 1 éq) sont solubilisés dans 500 μ L de DMSO-*d*₆. En ajoutant 120 μ L de Pb(OAc)₂ (7.17 μ mol, 3 éq) d'une solution dans le DMSO-*d*₆ (10.8 mg, 500 μ L) on forme le

complexe **43_{Pb}PbOAc**. La formation quantitative de ce complexe a été suivie par spectroscopie RMN ¹H (solution verte).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 9.14 (m, 4H, H_{βpyr}), 8.97 (s, 2H, HAr_{més}o), 8.87 (s, 4H, H_{βpyr}), 8.72 (s, 2H, NHCO), 7.88 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, HAr_{més}o), 7.79 (s, 1H, HAr_{més}o), 7.73 (s, 1H, HAr_{més}o), 7.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, HAr_{més}o), 7.43 – 7.33 (m, 3H, HAr_{més}o), 7.16 – 6.86 (m, 6H, HAr_{anse}), 5.36 (s, 2H, HAr_{anse}), 2.73 – 2.56 (m, 2H, CH₂benz), 0.87 (m, 2H, CH₂benz), 0.35 (s, 3H, AcO⁻ lié).

α-5,15-bis-{2,2'-[3,3'(2-(éthoxycarbonyl)-2-(pyridyl)propane-1,3-diyl)benzoylamino]phényl}-10,20-bis-(3,5-diméthoxy-phényl)-porphyrine : 49



12 équivalents de sodium (12.9 mg, 0.561 mmol) sont dissous dans du THF anhydre (1.8 mL) sous argon, puis 10 équivalents de 4-pyridylacétate d'éthyle (0.467 mmol) y sont ajoutés. Après 60 min d'agitation à température ambiante, cette solution est ajoutée goutte à goutte à la porphyrine **21** (50 mg, 0.047 mmol, 1 éq.) en solution dans le THF anhydre (5.9 mL). Le milieu réactionnel est agité pendant 1 nuit à température ambiante sous argon. Puis la réaction est stoppée avec de l'eau distillée et le THF est évaporé. Puis du DCM est ajouté à la suspension et la phase organique est séparée, concentrée puis purifiée sur colonne avec du DCM et un gradient de MeOH de 0°C à 2%. Le produit **49** est alors obtenu sous la forme d'un solide rouge avec 37% de rendement (20 mg).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 313 K) δ 9.08 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, H_{βpyr}), 9.00 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 2H, HAr_{més}o), 8.95 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, H_{βpyr}), 8.90 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, H_{βpyr}), 8.80 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, H_{βpyr}), 8.60 – 8.55 (m, 2H, H_{βpyr}), 8.04 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 2H, HAr_{més}o), 7.90 (ddd, *J* = 8.7, 7.6, 1.6 Hz, 2H, HAr_{més}o), 7.85 (s, 2H, NHCO), 7.61 (dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 2H, HAr_{anse}), 7.57 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 2H, HAr_{més}o), 7.47 (s, 1H, HAr_{més}o), 7.43 (s, 1H, HAr_{més}o), 7.41 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, HAr_{més}o), 7.25 (m, 2H, H_{py}), 7.17 (s, 1H, HAr_{més}o), 6.89 (m, 4H, H_{pyr} + HAr_{anse}), 6.80 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, HAr_{anse}), 6.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, HAr_{anse}), 5.17 (s, 2H, H_{py}), 4.64 (s, 2H, HAr_{anse}), 4.04 – 3.84 (m, 12H, CH₃), 1.87 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H, CH₂benz), 1.64 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H, CH₂benz), 1.05 (sl, 2H, CH₂ester), -0.69 (sl, 3H, CH₃ester), -2.44 (s, 2H, NH).

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃+ CD₃OD 9:1, 298 K) : δ 149.77, 148.00, 134.89, 131.93, 129.93, 128.21, 127.40, 125.78, 124.61, 123.14, 122.13, 120.38, 114.30, 114.13, 113.97, 113.79, 100.05, 100.12, 55.70, 53.46, 45.15, 40.78, 31.01, 29.83, 11.90

Références Bibliographiques

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. « Les cancers en France en 2014 », Institut National du Cancer. <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/825-les-cancers-en-france-en-2014-lessentiel-des-faits-et-chiffres>.
2. C. Bodet-Milin, A. Oudoux, F. Kraeber-Bodéré, *Médecine Nucléaire* **2009**, *33*, 148–151.
3. M. F. Leahy, J. H. Turner, *Blood*, **2011**, *117*, 45–52.
4. R. H. Verheijen, L. F. Massuger, B. B. Benigno, A. A. Epenetos, A. Lopes, J. T. Soper, M. Janica, R. Vyzula, T. Jobling, G. Stamp *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, **2006**, *24*, 571–578.
5. Navarro-Teulon, C. Lozza, A. Pelegrin, E. Vives, J. P. Pouget, *Immunotherapy*, **2013**, *5*, 467–487.
6. S. T. Tagawa, H. Beltran, S. Vallabhajosula, S. J. Goldsmith, J. Osborne, D. Matulich, K. Petrillo, S. Parmar, D. M. Nanus, N. H. Bander, *Cancer*, **2010**, *116*, 1075–1083.
7. O. Couturier, S. Supiot, M. Degraef-Mougin, A. Faivre-Chauvet, T. Carlier, J.-F. Chatal, F. Davodeau, M. Cherel, *Eur J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2005**, *32*, 601–614.
8. J. G. Jurcic, S. M. Larson, G. Sgouros, M. R. McDevitt, R. D. Finn, C. R. Divgi, A. M. Ballangrud, K. A. Hamacher, D. Ma, J. L. Humm, M. W. Brechbiel, R. Molinet, D. A. Scheinberg, *Blood*, **2002**, *100*, 1233–1239.
9. Z. Halime, M. Lachkar, T. Roisnel, E. Furet, J.-F. Halet, B. Boitrel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 5120–5124.
10. <http://www.laradioactivite.com/fr/site/pages/phenomene.htm>
11. C. Seidl, *Immunotherapy*, **2014**, *6*, 431–458.
12. S. Mirzadeh, K. Kumar, O. A. Gansow, *Radiochimica Acta*, **1993**, *60*, 1–10.
13. K. E. Baidoo, D. E. Milenic, M. W. Brechbiel, *Nucl. Med. Biol.*, **2013**, *40*, 592–599.
14. K. Yong, M. W. Brechbiel, *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 6068–6076.
15. La démétallation s'opère en présence d'acide chlorhydrique concentré.
16. D. Wild, M. Frischknecht, H. Zhang, A. Morgenstern, F. Bruchertseifer, J. Boisclair, A. Provencher-Bolliger, J.-C. Reubi, H. R. Maecke, *Cancer Res.*, **2011**, *71*, 1009–1018.
17. T. K. Nikula, M. R. McDevitt, R. D. Finn, C. Wu, R. W. Kozak, K. Garmestani, M. W. Brechbiel, M. J. Curcio, C. G. Pippin, L. Tiffany-Jones, M. W. Geerlings, C. Apostolidis, R. Molinet, O. A. Gansow, D. A. Scheinberg, *J. Nucl. Med.*, **1999**, *40*, 166–176.
18. S. Le Gac, B. Najjari, N. Motreff, P. Remaud-Le Saec, A. Faivre-Chauvet, M.-T. Dimanche-Boitrel, A. Morgenstern, F. Bruchertseifer, M. Lachkar, B. Boitrel, *Chem. Comm.*, **2011**, *47*, 8554–8556.
19. La notation 4_M ou 4^M correspond à la position du métal lié à la porphyrine en coordination OOP, il peut-être d'un côté ou de l'autre de la porphyrine. En l'occurrence 4_{Bi} correspond arbitrairement au Bi(III) OOP situé en-dessous du cycle porphyrinique comme cela est représenté dans la Figure 7.
20. Clinicaltrials.gov identifier: NCT01384253
21. R. F. Meredith, J. Torgue, M. T. Azure, S. Shen, S. Saddekni, E. Banaga, R. Carlise, P. Bunch, D. Yoder, R. Alvarez, *Cancer Biother. Radiopharm.*, **2014**, *29*, 12–17.
22. Les blastes sont des cellules sanguines indifférenciées, ce sont elles qui, en se proliférant de manière aigue, sont à l'origine de la leucémie.
23. T. L. Rosenblat, M. R. McDevitt, D. A. Mulford, N. Pandit-Taskar, C. R. Divgi, K. S. Panageas, M. L. Heaney, S. Chanel, A. Morgenstern, G. Sgouros, S. M. Larson, D. A. Scheinberg, J. G. Jurcic, *Clin. Cancer Res.*, **2010**, *16*, 5303–5311.
24. The ITU Annual Report 2004 (EUR 21511 EN) provenant du site <http://itu.jrc.cec.eu.int>
25. B. J. Allen, C. Raja, S. Rizvi, Y. Li, W. Tsui, P. Graham, J. Thompson, R. Reisfeld, J. Kearsley, A. Morgenstern, C. Apostolidis, *Cancer Biol. Ther.*, **2005**, *4*, 1318–1324.
26. B. J. Allen, A. A. Singla, S. M. Rizvi, P. Graham, C. Apostolidis, A. Morgenstern, *Immunotherapy*, **2011**, *3*, 1041–1050.
27. F. Ochsenbein, *Forum Med Suisse*, **2008**, *8*, 140–143.
28. D. J. Hnatowich, B. Fritz, F. Virzi, G. Mardirossian, M. Rusckowski, *Nucl. Med. Biol.*, **1993**, *20*, 189–195.
29. C. Chang, R. M. Sharkey, E. A. Rossi, H. Karacay, W. McBride, H. J. Hansen, J.-F. Chatal, J. Barbet, D. M. Goldenberg, *Molecular Cancer Therapeutics*, **2002**, *1*, 553–563.
30. D. Dolphin, *The Porphyrins*; Ed.; Academic Press: New York, **1979**; Vol. 7.
31. H. Fischer, H. Orth, *Die Chemie des Pyrrols*, **1934-1940**, vol. I-III.
32. H. B. F. Dixon, A. Cornish-Bowden, C. Liebecq, K. L. Loening, *Pure Appl. Chem.*, **1987**, *59*, 779–832.
33. P. Rothmund, *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, *57*, 2010–2011.
34. R. H. Ball, G. D. Dorough, M. Calvin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, *68*, 2278–2281.
35. D. Adler, F. R. Longo, J. D. Finarelli, *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 476–481.

36. J. S. Lindsey, H. C. Hsu, I. C. Shreiman, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4969–4970.
37. G. R. Geier III, J. S. Lindsey, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, 677–686.
38. G. R. Geier III, Y. Ciringh, F. Li, D. M. Haynes, J. S. Lindsey, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1745–1748.
39. J. S. Lindsey, I. C. Schreiman, H. C. Hsu, P. C. Kearney, A. M. Marguerettaz, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 827–836.
40. J. S. Lindsey, *Acc. Chem. Res.*, **2010**, 43, 300–311.
41. G. P. Arsenault, E. Bullock, S. F. MacDonald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 4384–4389.
42. B. J. Littler, Y. Ciringh, J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 2864–2872.
43. G. R. Geier III, B. J. Littler, J. S. Lindsey, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, 701–711.
44. J. P. Collman, R. R. Gagne, C. A. Reed, T. R. Halbert, G. Lang, W. T. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 1427–1439.
45. Z. Halime, S. Balieu, M. Lachkar, T. Roisnel, P. Richard, B. Boitrel, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1207–1215.
46. J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 5215.
47. P. Hambright, *Coord. Chem. Rev.*, **1971**, 6, 247–268. b) A. S. De Sousa, M. A. Fernandes, W. Nxumalo, J. L. Balderson, T. Jeftic, I. Cukrowski, H. M. Marques, *J. Mol. Structure*, **2008**, 872, 47–55. c) V. Andrushchenko, D. Padula, E. Zhivotova, S. Yamamoto, P. Bour, *Chirality*, **2014**, 26, 655–662. d) D. B. Boylan, M. Calvin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 5472–5473. e) J. P. Collman, R. Boulatov, G. B. Jamésón, V. Narang, *Inorg. Chem.*, **2002**, 41, 416–420. f) J. E. Anderson, Y. H. Liu, R. Guillard, J. M. Barbe, K. M. Kadish, *Inorg. Chem.*, **1986**, 25, 3786–3791. g) G. Nandi, S. Sarkar, *Inorg. Chem.*, **2012**, 51, 6412–6420. h) S. Ryu, J. Kim, H. Yeo, K. Kim, *Inorganica Chimica Acta*, **1995**, 228, 233–236. i) D. Y. Dawson, H. Brand, J. Arnold, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 9797–9798. j) A. J. Lawrence, J. R. Thornback, *Inorganica Chimica Acta*, **1988**, 141, 165–166. k) N. G. Bichan, E. Yu. Tyulyaeva, I. A. Khodov, T. N. Lomova, *J. Mol. Structure*, **2014**, 1061, 82–89. l) F. R. Hopf, T. P. O'Brien, W. R. Scheidt, D. G. Whitten, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 277–281. m) W. Satoh, R. Nadano, G. Yamamoto, Y. Yamamoto, K. Akiba, *Organometallics*, **1997**, 16, 3664–3671. n) H. Dehghani, M. Shaterian, *Inorganica Chimica Acta*, **2009**, 362, 2868–2871. o) Y. Li, J.-S. Huang, G.-B. Xu, N. Zhu, Z.-Y. Zhou, C.-M. Che, K.-Y. Wong, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 3486–3502. p) B. J. Anding, A. Ellern, L. K. Woo, *Organometallics*, **2014**, 33, 2219–2229. q) D. S. Grubisha, I. A. Guzei, N. Al-Salim, P. D. W. Boyd, P. J. Brothers, L. K. Woo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 4743–4745. r) E. M. Davoras, C. A. Spyroulias, E. Mikros, A. C. Coutsolelos, *Inorg. Chem.*, **1994**, 33, 3430–3434. s) S. George, S. Lipstman, I. Goldberg, *Crystal Growth & Design*, **2006**, 6, 2651–2654. t) S. Radzki, P. Krausz, S. Gaspard, C. Giannotti, *Inorganica Chimica Acta*, **1987**, 138, 139–143. u) X.-J. Zhu, T. Zhang, S. Zhao, W.-K. Wong, W.-Y. Wong, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2011**, 3314–3320. v) K. M. Kadish, G. Moninot, Y. Hu, D. Dubois, A. Ibnlfassif J.-M. Barbe, R. Guillard, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 8153–8166.
48. E. B. Fleischer, J. H. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 3498–3502.
49. P. Hambright, *Coord. Chem. Rev.*, **1971**, 6, 247–268; b) R. Khosropour, P. Hambright, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 13–14.
50. D. Adler, F. R. Longo, F. Kampas, J. Kim, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1970**, 32, 2443–2445.
51. P. F. Rodesiler, E. H. Griffith, P. D. Ellis, E. L. Amma, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 492–493.
52. W.-S. Wun, J.-H. Chen, S.-S. Wang, J.-Y. Tung, F.-L. Liao, S.-L. Wang, L.-P. Hwang, S. Elango, *Inorg. Chem. Commun.*, **2004**, 7, 1233–1237.
53. Z. Valicsek, G. Lendvay, O. Horváth, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2009**, 13, 910–926.
54. M. F. Hudson, K. M. Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 515–516.
55. H. J. Callot, B. Chevrier, R. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 7729–7730.
56. M.-C. Wang, L.-S. Sue, B.-C. Liao, B.-T. Ko, S. Elango, J.-H. Chen, *Inorg. Chem.*, **2001**, 40, 6064–6068.
57. L. Shimoni-Livny, J. P. Glusker, C. W. Bock, *Inorg. Chem.*, **1998**, 37, 1853–1867.
58. K. M. Barkigia, J. Fajer, A. D. Adler, G. J. B. Williams, *Inorg. Chem.*, **1980**, 19, 2057–2061.
59. L. Michaudet, D. Fasseur, R. Guillard, Z. Ou, K. M. Kadish, S. Dahaoui, C. Lecomte, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2000**, 4, 261–270.
60. J.-J. Lai, S. Khademi, E. F. Meyer Jr, D. L. Cullen, K. M. Smith, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2001**, 5, 621–627.
61. S.-S. Tang, Y.-H. Lin, M.-T. Sheu, C.-C. Lin, J.-H. Chen, S.-S. Wang, *Polyhedron*, **1995**, 14, 1241–1243.
62. M. Tabata, M. Tanaka, *Trends Anal. Chem.*, **1991**, 10, 128–133.
63. K. Kawamura, S. Igarashi, T. Yotsuyanagi, *Anal. Sciences*, **1988**, 4, 175–179.
64. H. A. Dailey, J. E. Fleming, *J. Biol. Chem.*, **1986**, 261, 7902–7905.
65. J. P. Collman, J. I. Brauman, B. L. Iverson, J. L. Sessler, R. M. Morris, Q. H. Gibson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 3052–3064. b) J. P. Collman, J. I. Brauman, K. M. Doxsee, J. L. Sessler, R. M. Morris, Q. H. Gibson, *Inorg. Chem.*, **1983**, 22, 1427–1432.
66. D. A. Buckingham, C. R. Clark, W. S. Webley, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 192–194.

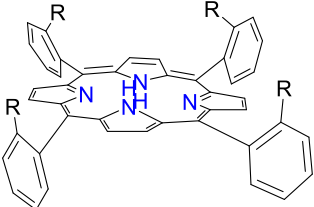
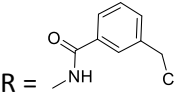
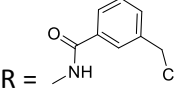
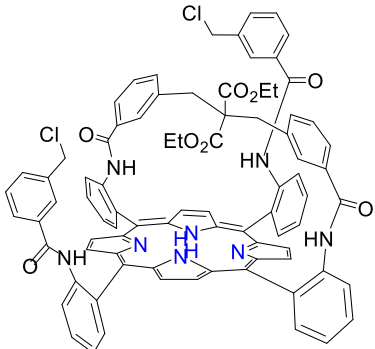
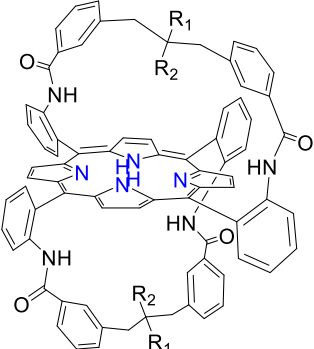
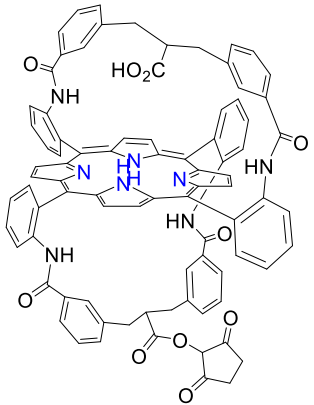
67. E. Rose, B. Boitrel, M. Quelquejeu, A. Kossanyi, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 7267–7270.
68. L. Michaudet, P. Richard, B. Boitrel, *Chem. Commun.*, **2000**, 1589–1590.
69. Boitrel, Z. Halime, L. Michaudet, M. Lachkar, L. Toupet, *Chem. Commun.*, **2003**, 2670–2671.
70. Z. Halime, M. Lachkar, T. Roisnel, P. Richard, B. Boitrel, *Inorg. Chem.*, **2007**, 46, 6338–6346.
71. J.-M. Lehn, « *Chimie des interactions moléculaires* », Leçon inaugurale du Collège de France le 7 mars 1980.
72. J. W. Steed, D. R. Turner, K. J. Wallace, *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, Ed.: Wiley, **2007**, p 1–97.
73. J. Pedersen, *Angew. Chem.*, **1988**, 1053–1059.
74. J.-M. Lehn, F. Montavon, *Helvetica Chimica Acta*, **1978**, 61, 67–82.
75. T. R. Cook, Y.-R. Zheng, P. J. Stang, *Chem. Rev.*, **2013**, 113, 734–777.
76. J. Pryde, B. L. Shaw, B. Weeks, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 947–948.
77. La différence entre les ions métalliques “nus” et “habillés” réside dans la nature des ligands liés au centre métallique, ils seront tous labiles dans le 1^{er} cas (par exemple, des ions NO₃⁻) et au moins un des ligands sera un chélate bidentate ou tridentate dans le 2^{ème} cas (par exemple, une diphenylphosphine).
78. M. Fujita, J. Yazaki, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 5645–5647.
79. R. Chakrabarty, P. Sarathi Mukherjee, P. J. Stang, *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 6810–6918.
80. R. W. Saalfrank, A. Stark, M. Bremer, H.-U. Hummel, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1990**, 29, 311–314.
81. R. W. Saalfrank, B. Hörner, D. Stalke, J. Salbeck, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 1179–1182.
82. B. Olenyuk, J. A. Whiteford, A. Fechtenkötter, P. J. Stang, *Nature*, **1999**, 398, 796–799.
83. M. Fujita, Y. J. Kwon, S. Washizu, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 1151–1152.
84. *Molecular Switches*; Feringa, B. L., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2001**, pp 281–307
85. V. Balzani, L. Fabbrizzi, C. Mangano, P. Pallavicini, *Acc. Chem. Res.*, **2001**, 34, 488–493.
86. Livoreil, C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 11980–11981.
87. L. Zelikovich, J. Libman, A. Shanzer *et al.*, *Nature*, **1995**, 374, 790–792.
88. Beletskaya, V. S. Tyurin, A. Yu. Tsivadze, R. Guilard, C. Stern, *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 1659–1713.
89. N. Nagata, S.-I. Kugimiya, E.-I. Fujiwara, Y. Kobuke, *New J. Chem.*, **2003**, 27, 743–747.
90. Y. Kuramochi, A. Satake, Y. Kobuke, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 8668–8669.
91. M. Hoffmann, C. J. Wilson, B. Odell, H. L. Anderson, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 3122–3125.
92. C.-K. Yong, P. Parkinson, D. V. Kondratuk, W.-H. Chen, A. Stannard, A. Summerfield, J. K. Sprafke, M. C. O'Sullivan, P. H. Beton, H. L. Anderson, L. M. Herz, *Chem. Sci.*, **2015**, 6, 181–189.
93. S. Le Gac, B. Najjari, L. Fusaro, T. Roisnel, V. Dorcet, M. Luhmer, E. Furet, J.-F. Halet, B. Boitrel, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 3724–3726.
94. La notation **1_M.M'** est utilisée pour un complexe porphyrinique dinucléaire au sein duquel le métal M est en coordination OOP et le métal M' est en coordination HAT.
95. B. Najjari, S. Le Gac, T. Roisnel, V. Dorcet, B. Boitrel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 16017–16032.
96. S. Le Gac, L. Fusaro, V. Dorcet, B. Boitrel, *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 13376–13386.
97. Fabrizzi, L. F. Foti, S. Patroni, P. Pallavicini, A. Taglietti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5073–5077.
98. B. Colasson, N. Le Poul, Y. Le Mest, O. Reinaud, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 4393–4398.
99. S. Le Gac, L. Fusaro, T. Roisnel, B. Boitrel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 6698–6715.
100. Didier, L. Michaudet, D. Ricard, V. Baveux-Chambenoît, P. Richard, B. Boitrel, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 1917–1926.
101. Z. Halime, S. Balieu, M. Lachkar, T. Roisnel, P. Richard, B. Boitrel, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1207–1215.
102. S. Balieu, I. Hijazi, N. Motreff, F. Lachaud, P. Even-Hernandez, B. Boitrel, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 8–11.
103. S. Balieu, Z. Halime, M. Lachkar, B. Boitrel, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2008**, 12, 1223–1231.
104. A. Stephen K. Hashmi, "Synthesis of Allenes by Isomerization Reactions", in *Modern Allene Chemistry*, **2008**, pp. 2–50
105. Il a même été possible de former une porphyrine mono-anse contenant 5 bras octaéthylène glycol précédemment au laboratoire mais en très faible quantité (<5 mg).
106. N. Uekawa, M. Endo, K. Kakegawa, Y. Sasaki, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2000**, 2, 5485–5490.
107. M. R. McDevitt, R. D. Finn, G. Sgouros, D. Ma, D. A. Scheinberg, *Applied Radiation and Isotopes*, **1999**, 50, 895–904.
108. Le ligand **4** est utilisé en large excès, sa concentration est de 160 µM et le rapport **4**/²¹³Bi est d'environ 2000:1 en fonction de l'activité de l'éluat. Cette concentration sera toujours la même pour les études suivantes à moins que je ne le précise.
109. Z. Halime, S. Balieu, B. Najjari, M. Lachkar, T. Roisnel, B. Boitrel, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2010**, 14, 412–420.
110. J. P. Collman, C. J. Sunderland, R. Boulatov, *Inorg. Chem.*, **2002**, 41, 2282–2291.

111. V. Ndoiyom, L. Fusaro, V. Dorcet, B. Boitrel, S. Le Gac, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 3806–3811.
112. M. Taniguchi, J.S. Lindsey, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 5549–5565 (4 porphyrines de Tl(III) ont été étudiées et la longueur d'onde de leur bande de Soret varie entre 434 et 437 nm).
113. Il est important de noter que l'ajout d'un excès de Tl(OAc)₃ au complexe **4**_{Tl(III)} ne conduit pas à la formation d'un complexe dinucléaire de thallium.
114. Normalement, le complexe **4**_{Tl(III)} étant dissymétrique, les signaux des protons β-pyrroliques devraient être 2 singulets et deux doublets. Les autres signaux doivent donc être enfouis dans la ligne de base.
115. ⁴J_{Tl-H} = 62 Hz pour le complexe Tl(tPyp)OAc décrit par Tang *et al.*⁶¹ b) ⁴J_{Tl-H} = 64 Hz pour le complexe Tl(tPyp)Cl décrit par Tang *et al.* dans *Polyhedron*, **1996**, *15*, 37-41. c) Les ⁴J_{Tl-H} des complexes Tl(tmpp)OAc, Tl(tmpp)CN et Tl(tmpp)Cl sont de 63, 62 et 65 Hz respectivement, décrit par Sheu *et al.* dans *Polyhedron*, **1997**, *16*, 681-688.
116. N. Motreff, S. Le Gac, M. Luhmer, E. Furet, J.-F. Halet, T. Roisnel, B. Boitrel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 1560–1564.
117. La constante d'association K_a correspond à l'équilibre suivant : **1**_{Tl(III)} + TlOAc ⇌ **1**_{Tl(III)}·Tl(I). Elle est donnée par l'équation suivante : $K_a = \frac{[1_{Tl(III)} \cdot Tl(I)]}{[1_{Tl(III)}] \times [Tl(I)]}$ Le « fitting » de la liaison du Tl(I) au complexe **4**_{Tl(III)} avec les variations du déplacement chimique de 3 signaux différents ont permis d'obtenir la valeur de K_a.
118. P. Ježek, M. Nekvasil, E. Škobisová, E. Urbánková, M. Jirsa, M. Zadinová, P. Poučková, I. Klepáček, *Int. J. Cancer*, **2003**, *103*, 693–702.
119. E. O'Connor, W. M. Gallagher, A. T. Byrne, *Photochemistry and Photobiology*, **2009**, *85*, 1053–1074.
120. Il faut noter que l'exposition au soleil dépend des conditions climatiques et de la localisation terrestre du lieu de l'expérience. Les expériences décrites ont été réalisées à l'Université de Rennes 1 en France, mais d'autres expériences ont également été menées en parallèle à l'Université de Namur en Belgique et elles ont conduit aux mêmes résultats.
121. Z. Valicsek, O. Horváth, *J. Photochem. Photobio. A: Chemistry*, **2007**, *186*, 1–7.
122. G. F., Kirkbright, P. J. Mayne, T. S. West, *J.C.S. Dalton*, **1972**, 1918–1920.
123. Z. Ling, L. Yun, L. Liu, B. Wu, X. Fu, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 4214-4216.
124. Dans un tube RMN, 5 éq. de TlOAc en solution dans le CDCl₃/CD₃OD (9:1) en présence de 10 éq de DIPEA ont été exposé à la lumière indirecte du soleil pendant 48h. Puis la porphyrine **4** a été ajoutée dans le tube, seuls les mélanges de complexes de Tl(I) ont été observé **4.2Tl(I)**₂ et **4Tl(I)**₂, de plus les signaux caractéristiques de dégradation de la présence de Tl(III) ne sont pas apparus.
125. Li, Z. Gao, Y. Zhu, Y. Yu, H. Wang, *Geochemical Journal*, **2005**, *39*, 113–119.
126. Le signal du Tl(I) dans les complexes **4**_{Tl(III)}·Tl(I), **4.2Tl(I)** et **4Tl(I)**₂ est un signal moyenné entre le Tl(I) lié à la porphyrine **4** et le TlOAc libre en solution.
127. Le Schéma 44 représente l'objectif que nous nous étions fixé avant de savoir que l'exposition solaire d'un complexe hétérobimétallique de Tl(I) pouvait aussi conduire à la photo-oxydation du Tl(I). En effet, à l'époque nous avons formulé l'hypothèse selon laquelle l'espèce réactive serait le complexe **4Tl(I)**₂ dans lequel les deux Tl(I) sont en coordination SAT.
128. Nous proposons cette structure en s'appuyant sur la structure RX du complexe dinucléaire **4**_{Tl(III)}·Tl(I) (Figure 82).
129. La structure complexe **15**^{Hg} a été confirmé par des études réalisées antérieurement au laboratoire mais non publiées.
130. Le complexe **4**_{Bi}·Bi(OAc)₂ a été identifié grâce aux analyses des spectres RMN ¹H décrites dans la publication du groupe *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 16017.
131. Le complexe **4**_{Cd}·CdOAc a été identifié grâce aux analyses des spectres RMN ¹H décrites dans la publication du groupe *Eur. Chem. J.* **2013**, *19*, 13376.
132. Après le dépôt du manuscrit des analyses par spectroscopie UV-visible ont été effectuées, et elles tendent à démontrer que le mode de coordination des ions métalliques au sein des complexes hétérobimétalliques Cd(II)/Tl(I) et Pb(II)/Tl(I) est SAT.
133. Le complexe **4**_{Pb}·PbOAc a été identifié grâce aux analyses RMN ¹H décrites dans la publication du groupe *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 16017.
134. Ce dernier a pu être synthétisé au préalable en ajoutant 5 éq de Pb(OAc)₂ dans le CHCl₃ puis purifié par précipitations successives dans l'eau distillée puis dans du pentane.
135. Des études d'oxydoréduction réalisées en collaboration avec le Dr Luca Fusaro (Université libre de Bruxelles, Belgique) par RMN ¹H et ²⁰⁵Tl semblent confirmer la formation du complexe **4**_{Tl(III)}·PbOAc à partir du complexe **4**_{Pb}·Tl(I) auquel est ajouté 1 éq. de Hg(OAc)₂ et de la DMAP puis en ajoutant un excès de Pb(OAc)₂ au complexe **4**_{Tl(III)} formé en fin de réaction, mais ces résultats restent à confirmer.
136. J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 3276–3289.

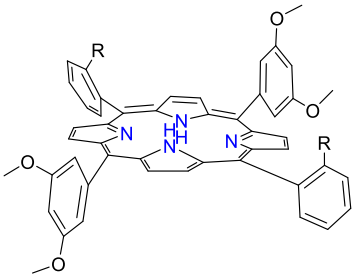
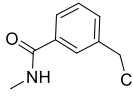
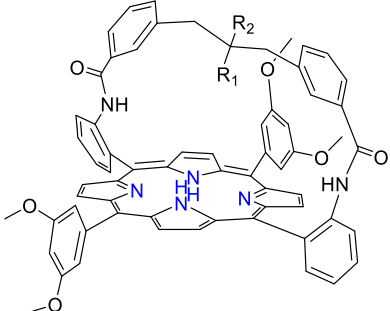
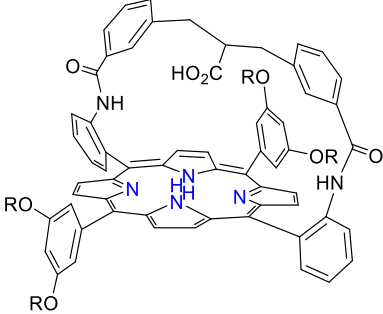
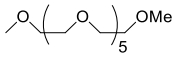
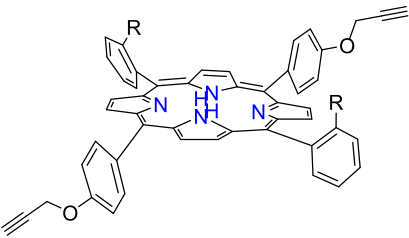
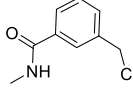
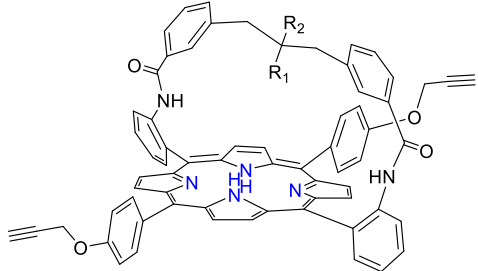
137. M. Wood, W. Meng, T. K. Ronson, A. R. Stefankiewicz, J. K. M. Sanders, J. R. Nitschke, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, 3988–3992.
138. Z. Halime, S. Balieu, B. Najjari, M. Lachkar, T. Roisnel, B. Boitrel, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2010**, 14, 412–420.
139. La distance de Pb2 avec le 4^{ème} atome d'azote est plus longue que les quatre autres (Distances en Å : Pb2-N2 = 3,037 vs Pb2-N1 2.790, Pb2-N3 2.757, Pb2-N4 2.531) et il en va de même pour Pb1 (Distances en Å : Pb1-N4 = 2.836 vs Pb1-N1 2.605, Pb1-N2 2.423, Pb1-N3 2.657). De plus les deux pyrroles portant N2 et N4 ressortent du plan moyen de la porphyrine et pointent vers des directions opposées.
140. La TNPP que j'ai utilisée provenait d'un lot déjà synthétisé au laboratoire. Elle était présente sous forme de poudre cristalline violette.
141. Les protons NH pyrroliques n'ont jamais été observés en RMN ¹H dans le CDCl₃ mais le spectre UV-visible confirme qu'il s'agit bien de la porphyrine base libre.
142. Bien que le signal des AcO⁻ libres en solution soit large et blindé, le signal de l'AcO⁻ lié n'a pas été observé et cela même à basse température.

Récapitulatif des composés formés

RÉCAPITULATIF DES COMPOSÉS FORMÉS

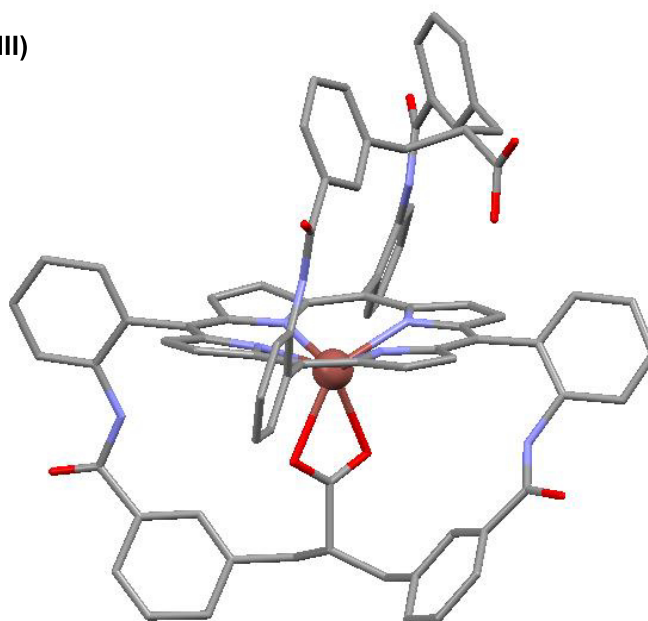
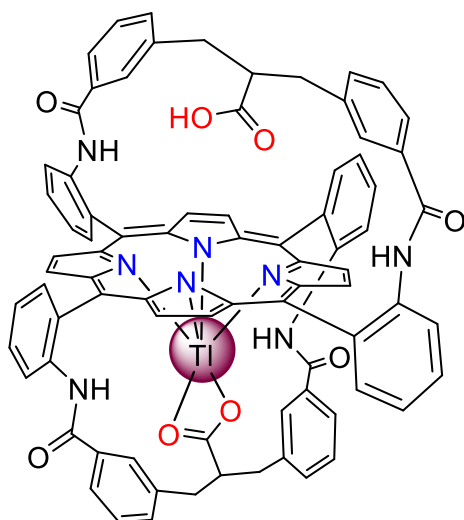
Structures	Substituants	Numéro	Page
	R = NH ₂ Orientation α ⁴	TAPP α⁴	183
	R = NH ₂ Orientation αβαβ	TAPP αβαβ	183
	 Orientation α ⁴	10	184
	 Orientation αβαβ	34	199
	Orientation α ⁴	11	184
	Orientation αβαβ	12	185
	Orientation α ³ β	13	185
	R ₁ = R ₂ = CO ₂ Et	3	186
	R ₁ = H, R ₂ = CO ₂ H	4	186
	R ₁ = PhNO ₂ , R ₂ = CO ₂ Et	35	200
	R ₁ = PhNH ₂ , R ₂ = CO ₂ Et	36	201
	R ₁ = PhNCS, R ₂ = CO ₂ Et	37	202
	R ₁ = PhNCS, R ₂ = CO ₂ H	38	203
	R ₁ = CN R ₂ = CO ₂ Et	47	212
	R ₁ = CN R ₂ = CO ₂ H	39	212
	R ₁ = Py R ₂ = CO ₂ Et	48	211
		20	188

Récapitulatif des composés formés

	<p>R = NH₂ Orientation α^2</p> <p>R =  Orientation α^2</p>	<p>DAPP α^2</p> <p>21</p>	<p>190</p> <p>190</p>
	<p>R₁ = R₂ = CO₂Et</p> <p>R₁ = H, R₂ = CO₂H</p> <p>R₁ = CN R₂ = CO₂H</p> <p>R₁ = R₂ = CO₂H</p> <p>R₁ = Py R₂ = CO₂Et</p>	<p>22</p> <p>15</p> <p>43</p> <p>44</p> <p>49</p>	<p>191</p> <p>192</p> <p>218</p> <p>216</p> <p>219</p>
	<p>R = H</p> <p>R = </p>	<p>25</p> <p>16</p>	<p>197</p> <p>199</p>
	<p>R = NO₂ Orientation $\alpha\beta + \alpha^2$</p> <p>R = NH₂ Orientation α^2</p> <p>R =  Orientation α^2</p>	<p>29</p> <p>30</p> <p>31</p>	<p>194</p> <p>194</p> <p>195</p>
	<p>R₁ = R₂ = CO₂Et</p> <p>R₁ = CO₂H, R₂ = H</p>	<p>32</p> <p>33</p>	<p>195</p> <p>196</p>

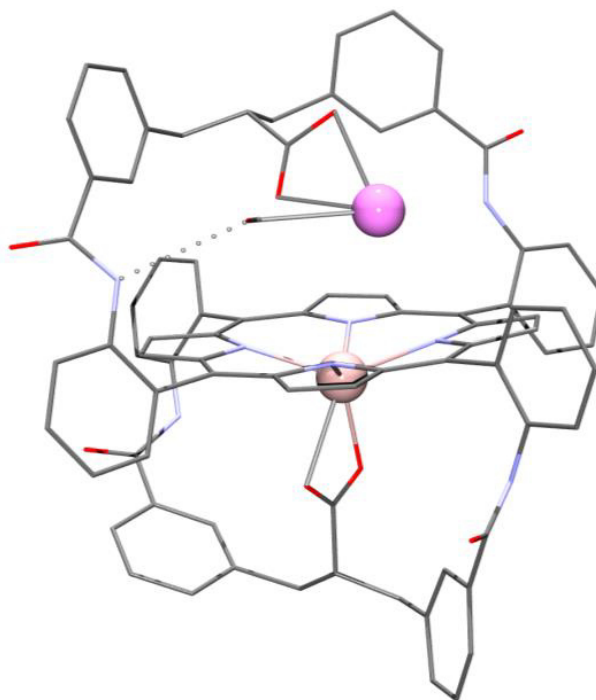
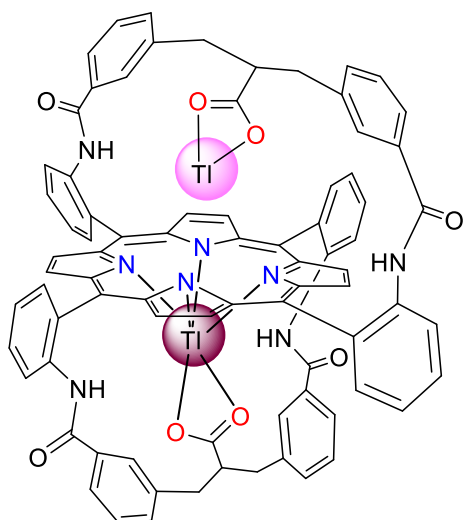
Annexe

ANNEXE

 $4_{Ti(III)}$ 

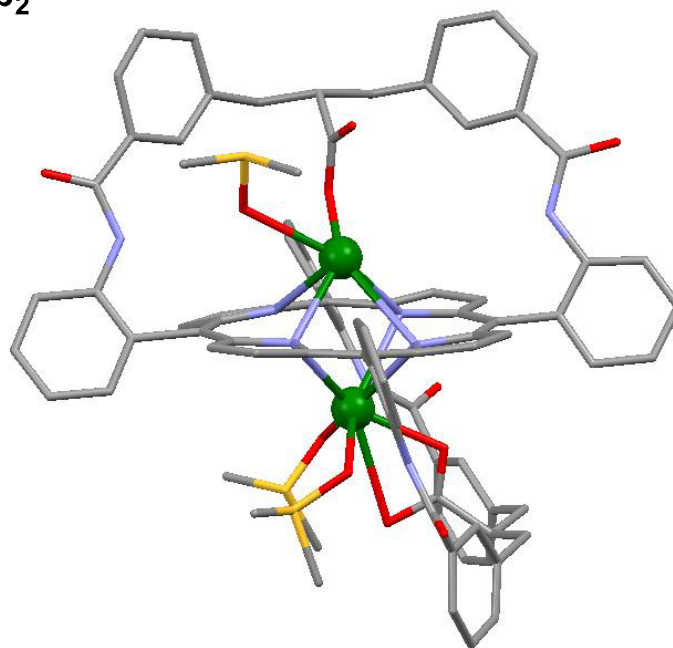
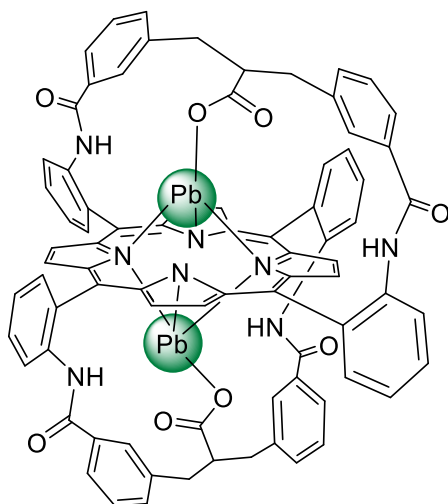
Conditions de cristallisation : évaporation lente d'une solution contenant un mélange de CH_3OH , de $CHCl_3$ et de DMSO.

Bond precision	:	C-C = 0.0212 Å	Wavelength=0.71073
Cell:		a=13.4225(9)	b=16.3983(11)
		alpha=79.823(3)	c=16.6300(13)
		beta=88.069(3)	gamma=71.801(3)
Temperature		150 K	
		Calculated	Reported
Volume		421.7(4)	3421.7(4)
Space group		P -1	P -1
Hall group		-P 1	-P 1
Moiety formula		C80 H55 N8 O8 Ti	C80 H55 N8 O8 Ti1
Sum formula		C80 H55 N8 O8 Ti	C80 H55 N8 O8 Ti
Mr		1460.70	1460.69
Dx, g cm ⁻³		1.418	1.418
Z		2	2
Mu (mm ⁻¹)		2.424	2.424
F000		1472.0	1472.0
F000'		1466.91	
h, k, lmax		17,21,21	17,21,21
Nref		15703	15531
Tmin,Tmax		0.653,0.804	0.705,0.804
Tmin'		0.640	
Correction method=	# Reported	T Limits: Tmin=0.705 Tmax=0.804	
AbsCorr =	MULTI-SCAN		
Data completeness=	0.989	Theta(max)= 27.480	
R(reflections)=	0.1009(6067)	wR2(reflections)= 0.2978(15531)	
S =	0.949	Npar= 635	

4_{Ti(III)}·Ti(I)

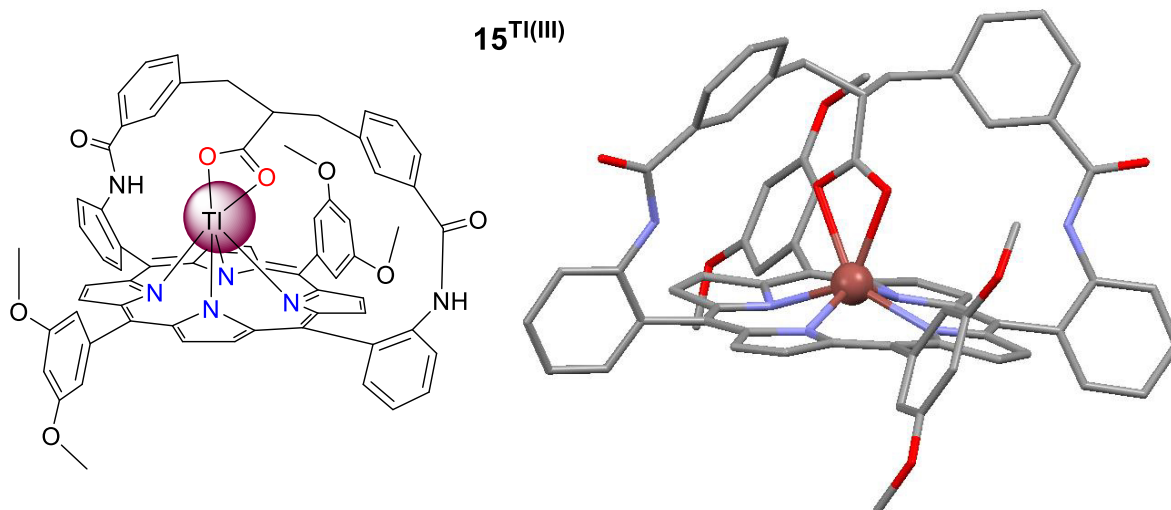
Conditions de cristallisation : évaporation lente d'une solution contenant un mélange de CH₃OH et de CHCl₃.

Bond precision:	C-C = 0.0155 Å	Wavelength=0.71073
Cell:	a=13.4562(5) alpha=83.763(1)	b=17.5796(6) beta=73.255(1) c=20.4346(7) gamma=67.795(1)
Temperature:	150 K	
	Calculated	Reported
Volume	4285.6(3)	4285.6(3)
Space group	P -1	P -1
Hall group	-P 1	-P 1
Moiety formula	C162 H116 N16 O18 Ti4, 6(CH Cl3), 2(C H4 O)	C85 H65 Cl9 N8 O10 Ti2
Sum formula	C170 H130 Cl18 N16 O20 Ti4	C85 H65 Cl9 N8 O10 Ti2
Mr	4172.53	2086.24
Dx, g cm ⁻³	1.617	1.617
Z	1	2
Mu (mm ⁻¹)	4.098	4.097
F000	2052.0	2052.0
F000'	2044.16	
h, k, lmax	17,22,26	17,22,26
Nref	19638	19327
Tmin,Tmax	0.507,0.782	0.491,0.782
Tmin' 0.123		
Correction method= # Reported	T Limits: Tmin=0.491 Tmax=0.782	
AbsCorr = MULTI-SCAN		
Data completeness= 0.984	Theta(max)= 27.480	
R(reflections)= 0.0635(14059)	wR2(reflections)= 0.1856(19327)	
S = 1.050	Npar= 984	

4Pb₂

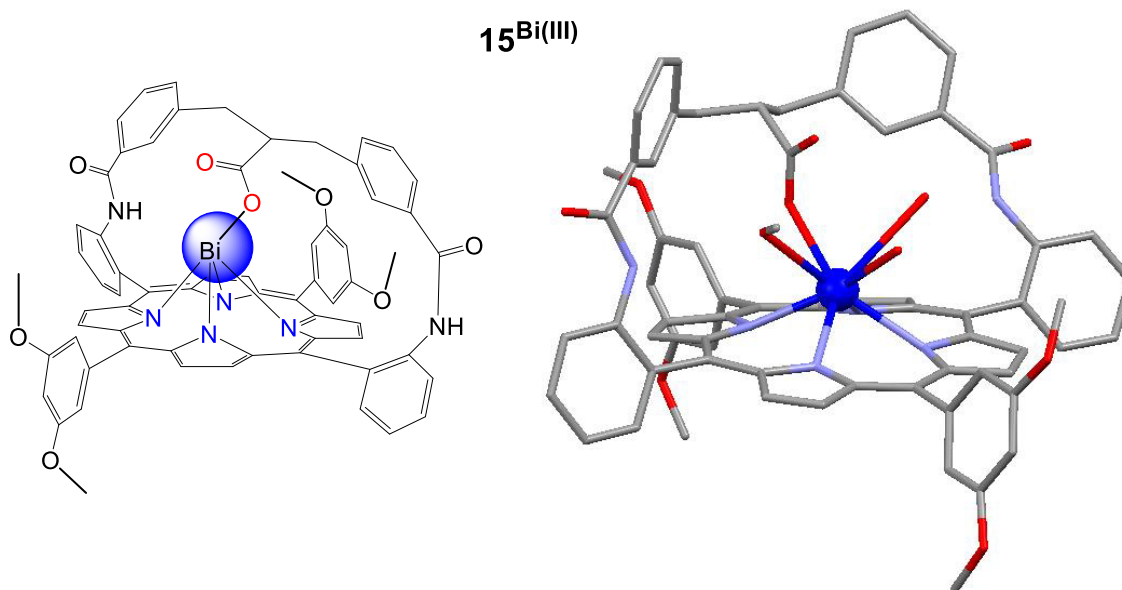
Conditions de cristallisation : évaporation lente d'une solution contenant un mélange de MeOH et DMSO en présence de H₂O

Bond precision:	C-C = 0.0261 Å	Wavelength=0.71073
Cell:	a=12.5943(16)	b=49.540(6)
	alpha=90	c=13.2888(17)
		gamma=90
Temperature:	150 K	
	Calculated	Reported
Volume	8282.8(18)	8282.8(18)
Space group	P 21	P 21
Hall group	P 2yb	P 2yb
Moiety formula	C86 H72 N8 O11 Pb2 S3	C86 H72 N8 O11 Pb2 S3
Sum formula	C86 H72 N8 O11 Pb2 S3	C86 H72 N8 O11 Pb2 S3
Mr	1904.10	1904.08
Dx, g cm ⁻³	1.527	1.527
Z	4	4
Mu (mm ⁻¹)	4.199	4.199
F000	3776.0	3776.0
F000'	3752.16	
h, k, lmax	16,64,17	16,64,17
Nref	38016 [19231]	36979
Tmin,Tmax	0.610,0.882	0.670,0.882
Tmin'	0.598	
Correction method=	# Reported	T Limits: Tmin=0.670 Tmax=0.882
AbsCorr =	MULTI-SCAN	
Data completeness=	1.92/0.97	Theta(max)= 27.480
R(reflections)=	0.0931(24460)	wR2(reflections)= 0.2135(36979)
S =	1.044	Npar= 1129



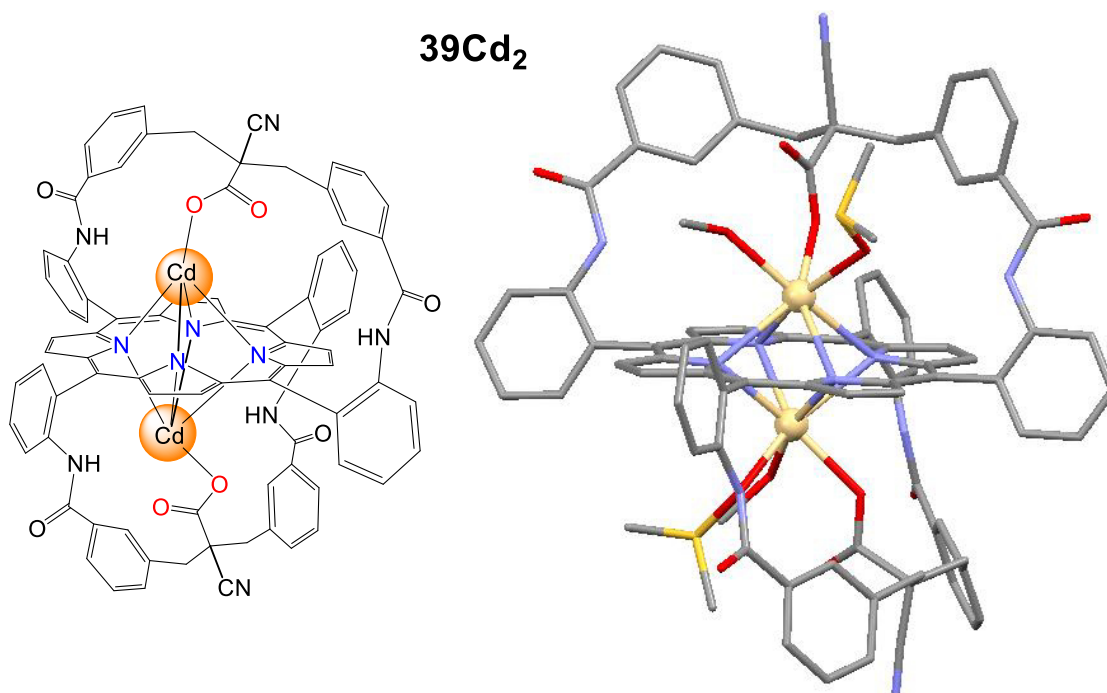
Conditions de cristallisation : évaporation lente d'une solution contenant un mélange de CDCl_3 , CD_3OD , DMSO et de MeOH.

Bond precision:	C-C = 0.0085 Å	Wavelength=0.71073
Cell:	a=14.4652(8) alpha=90	b=17.501(1) beta=91.874(2) c=23.3205(14) gamma=90
Temperature:	150 K	
Volume	Calculated 5900.6(6)	Reported 5900.6(6)
Space group	P 21/n	P 1 21/n 1
Hall group	-P 2yn	-P 2yn
Moiety formula	C ₆₆ H ₄₉ N ₆ O ₈ Ti	C ₆₆ H ₄₉ N ₆ O ₈ Ti
Sum formula	C ₆₆ H ₄₉ N ₆ O ₈ Ti	C ₆₆ H ₄₉ N ₆ O ₈ Ti
Mr	1258.50	1258.48
Dx, g cm ⁻³	1.417	1.417
Z	4	4
Mu (mm ⁻¹)	2.797	2.798
F ₀₀₀	2528.0	2528.0
F ₀₀₀ '	2517.72	
h, k, lmax	18,22,30	18,22,30
Nref	13527	13504
Tmin,Tmax	0.422,0.556	0.328,0.556
Tmin'	0.281	
Correction method= # Reported	T Limits: Tmin=0.328 Tmax=0.556	
AbsCorr = MULTI-SCAN		
Data completeness= 0.998	Theta(max)= 27.482	
R(reflections)= 0.0515(8250)	wR2(reflections)= 0.1304(13504)	
S = 0.983	Npar= 734	



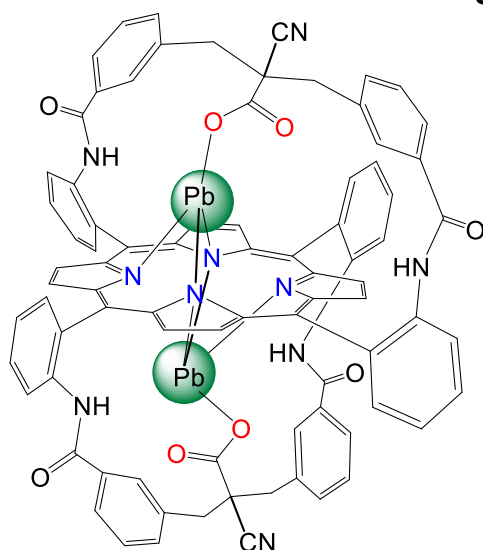
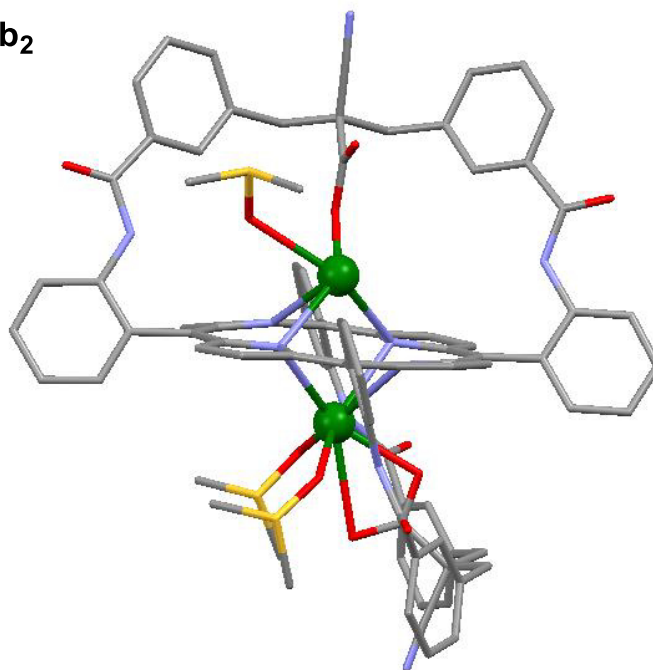
Conditions de cristallisation : évaporation lente d'une solution contenant un mélange de DMSO et de MeOH.

Bond precision:	C-C = 0.0066 Å	Wavelength=0.71073
Cell:	a=13.0910(4) alpha=97.503(1)	b=13.3538(4) beta=100.438(1) c=17.5082(5) gamma=92.841(1)
Temperature:	150 K	
	Calculated	Reported
Volume	2975.84(15)	2975.84(15)
Space group	P -1	P -1
Hall group	-P 1	-P 1
Moiety formula	2(C ₆₇ H ₅₃ Bi N ₆ O ₉), 2(C H Cl ₃), 3(O)	C ₆₇ H ₅₃ Bi N ₆ O ₉ , C H Cl ₃ , 1.5(H ₂ O)
Sum formula	C ₁₃₆ H ₁₀₈ Bi ₂ Cl ₆ N ₁₂ O ₂₁	C ₆₈ H ₅₇ Bi Cl ₃ N ₆ O _{10.50}
Mr	2877.01	1441.57
Dx, g cm ⁻³	1.605	1.609
Z	1	2
Mu (mm ⁻¹)	3.166	3.166
F000	1444.0	1450.0
F000'	1437.31	
h, k, lmax	17,17,22	16,17,22
Nref	13709	13299
Tmin,Tmax	0.297,0.566	0.398,0.566
Tmin'	0.263	
Correction method= # Reported		T Limits: Tmin=0.398 Tmax=0.566
AbsCorr = MULTI-SCAN		
Data completeness= 0.970		Theta(max)= 27.534
R(reflections)= 0.0345(11824)		wR2(reflections)= 0.0905(13299)
S = 1.101		Npar= 809



Conditions de cristallisation : évaporation lente d'une solution contenant un mélange de CDCl₃, CD₃OD, DMSO et de MeOH.

Bond precision:	C-C = 0.0115 Å	Wavelength=0.71073
Cell:	a=13.0743(10) b=15.8916(13) c=20.4921(16)	
	alpha=94.110(4) beta=95.281(4) gamma=103.841(4)	
Temperature:	50 K	
	Calculated	Reported
Volume	4097.1(6)	4097.1(6)
Space group	P -1	P -1
Hall group	-P 1	-P 1
Moiety formula	C88 H70 Cd2 N10 O12 S2, C H Cl3	C89 H71 Cd2 Cl3 N10 O12 S2
Sum formula	C89 H71 Cd2 Cl3 N10 O12 S2	C89 H71 Cd2 Cl3 N10 O12 S2
Mr	1867.85	1867.83
Dx, g cm ⁻³	1.514	1.514
Z	2	2
Mu (mm ⁻¹)	0.738	0.738
F000	1900.0	1900.0
F000'	1898.86	
h,k,lmax	17,20,26	16,20,26
Nref	18881	18573
Tmin,Tmax	0.774,0.863	0.774,0.863
Tmin'	0.759	
Correction method=	# Reported	T Limits: Tmin=0.774 Tmax=0.863
AbsCorr =	MULTI-SCAN	
Data completeness=	0.984	Theta(max)= 27.530
R(reflections)=	0.0745(13611)	wR2(reflections)= 0.2335(18573)
S =	1.093	Npar= 1069

**39Pb₂**

Conditions de cristallisation : évaporation lente d'une solution contenant un mélange de DMSO et de MeOH en présence de H₂O.

Bond precision:	C-C = 0.0062 Å	Wavelength=0.71073
Cell:	a=13.0668(16) alpha=91.416(7)	b=15.342(2) beta=95.655(6) c=21.671(3) gamma=101.659(6)
Temperature:	150 K	
Volume	Calculated 4229.6(10)	Reported 4229.6(10)
Space group	P -1	P -1
Hall group	-P 1	-P 1
Moiety formula	C88 H70 N10 O11 Pb2 S3, C H4 O	C88 H70 N10 O11 Pb2 S3, C H4 O
Sum formula	C89 H74 N10 O12 Pb2 S3	C89 H74 N10 O12 Pb2 S3
Mr	1986.20	1986.14
Dx, g cm ⁻³	1.560	1.560
Z	2	2
Mu (mm ⁻¹)	4.116	4.116
F000	1972.0	1972.0
F000'	1960.10	
h,k,lmax	16,19,28	16,19,28
Nref	19375	19242
Tmin,Tmax	0.648,0.848	0.605,0.848
Tmin'	0.472	
Correction method= MULTI-SCAN		
Data completeness= 0.993		Theta(max)= 27.480
R(reflections)= 0.0358(13578)		wR2(reflections)= 0.0808(19242)
S = 0.998		Npar = 1057

This manuscript is related to the complexation of the period 6 main group and late transition metals (Hg, Tl, Pb and Bi) by functionalized porphyrins bearing one or two straps with overhanging carboxylic acid. These porphyrins possess fast metal ion insertion rate allowing us to consider, through the short half-life ^{213}Bi - α -emitter complexation and vectorization, an application in α -radio-immunotherapy (α -RIT) which is a targeted therapy based on cancer cells destruction by α -particles. For that purpose, three different strapped-porphyrins have been designed with one or two overhanging carboxylic acid. The best ^{213}Bi insertion rate was obtained with the bis-acid bis-strapped porphyrin thanks to an unprecedented transmetalation "cold" $\text{Pb} \rightarrow ^{213}\text{Bi}$ process. Indeed, the ^{213}Bi insertion rate into the bis-acid bis-strapped porphyrin rises from 35% up to 80% when "cold" lead is present in the medium at room temperature. This rate is close to that of the best known ^{213}Bi chelate, the CHX-DTPA, although we used higher porphyrin quantities. Regarding the radionuclide vectorization, two BFC porphyrins were synthesized, one with one NHS reactive function and the other with two NCS reactive functions. The immunoconjugation experiments demonstrated aggregate formation due to their poor water-solubility. Furthermore, a water-soluble mono-acid and mono-strapped porphyrin, bearing hexaethylene glycol function, was synthesized but without the 2nd carboxylic acid the ^{213}Bi complexation was very low (<10%). This work provided the conclusion that to achieve the α -RIT objective; we have to design a new porphyrin which is water-soluble, with two straps bearing one overhanging carboxylic acid and with one reactive group for the immunoconjugation.

The two last chapters of this work are related to fundamental applications which give access to a molecular switch and to supramolecular coordination complexes. To reach the first goal, we considered thallium hetero-bimetallic complexes in which a double translocation of metallic ions will take place thanks to $\text{Tl(I)} \leftrightarrow \text{Tl(III)}$ redox process. In fact, in our hetero-bimetallic porphyrin complexes two different coordination modes can coexist, one M metal is out of the porphyrin plane (OOP) while the other M' metal is bound to the strap and hanging atop the porphyrin (HAT). Therefore, we considered a state in which the Tl(III) will be OOP while the other metal M will be HAT and in the other state the Tl(I) will be HAT and the M metal will be OOP. Thallium coordination studies were implemented with a bis-acid bis-strapped porphyrin and they evidenced several phenomena. The first one is the sunlight-driven photo-formation and photo-dissociation of the first example of a mixed-valence Tl(III)/Tl(I) porphyrin complex driven by indirect and direct sunlight respectively. The second process is the formation of the above-mentioned complex but coming from the redox of hetero-bimetallic Hg(II)/Tl(I) porphyrin complexes. Moreover, two states of the targeted molecular switch have been independently obtained; in other words two lead and thallium hetero-bimetallic complexes with on one hand OOP Tl(III) and HAT Pb(II) , and on the other hand HAT Tl(I) and OOP Pb(II) . Using the second phenomenon, we can consider obtaining transition between those two complexes to move towards an eventual molecular switch.

Finally, we aim new supramolecular coordination complexes from bimetallic and dynamic porphyrin sous-units of which the metal-directed self-assembly through the strap could be modulated by the nature of the metallic ions bound to the porphyrin. Three new porphyrins were designed with strap(s) bearing overhanging carboxylic acid of which α -position is occupied by either one other carboxylic acid or a cyano group. Indeed, these functions are known to give stable metal-directed self-assembly. Metalation studies of those porphyrins was performed with Pb(II) , Bi(III) , Hg(II) or Cd(II) and two Xray structures of binuclear complexes of Cd(II) and Pb(II) was obtained with a bis-cyanoacid bis-strapped porphyrin. They proved the influence of the metallic ion nature on the coordinating group orientation.

Keywords: alpha-radioimmunotherapy, bifunctional porphyrins, water-solubility, transmetalation, translocation, photochemistry, redox, thallium

Ce manuscrit traite de la complexation des métaux post-transitionnels de la période 6 (Hg, Tl, Pb et Bi) par des porphyrines comportant une ou deux anses à acide(s) carboxylique(s) suspendu(s). Celles-ci possèdent des cinétiques rapides d'insertion du Bi permettant d'envisager, de par la complexation et la vectorisation du ^{213}Bi (radio-isotope α -émetteur à court temps de demi-vie), une application en α -radio-immunothérapie (α -RIT), thérapie anti-cancéreuse ciblée reposant sur la destruction des cellules tumorales par des particules α . Dans ce but, trois porphyrines à anse(s) comportant un ou deux acides carboxyliques ont été élaborées. Le meilleur taux d'insertion du ^{213}Bi a été obtenu avec la porphyrine bis-anse bis-acide grâce à un processus sans précédent de transmetallation Pb «froid» $\rightarrow ^{213}\text{Bi}$. En effet à température ambiante, ce taux passe de 35% à plus de 80% lorsque du plomb froid est présent dans le milieu et est comparable à celui obtenu avec le meilleur chélate de ^{213}Bi connu à ce jour, le CHX-DTPA, bien que les quantités de ligand que nous utilisons soient bien plus élevées. S'agissant de la vectorisation du radio-isotope, deux porphyrines bifonctionnelles ont été préparées, l'une portant une fonction réactive NHS et l'autre comportant deux fonctions NCS. Les tests de couplage de ces porphyrines sur un anticorps ont montré la formation d'agrégats en raison de leur très faible hydrosolubilité. Par ailleurs, une porphyrine hydrosoluble mono-anse mono-acide comportant des fonctions hexaéthylène glycol a été synthétisée, mais en absence d'une deuxième anse à acide carboxylique l'insertion du ^{213}Bi reste faible (< 10%). Ce travail a permis de conclure que pour pouvoir atteindre notre objectif d' α -RIT, il faudra élaborer une porphyrine hydrosoluble comportant deux anses à acide carboxylique et un point d'ancrage pour l'anticorps.

Les deux dernières parties de ce travail se rapportent à un aspect plus fondamental, l'accès à un commutateur moléculaire et à des complexes supramoléculaires de coordination. Pour atteindre le premier but nous avons considéré une double translocation d'ions métalliques au sein de complexes hétéro-bimétalliques de thallium, déclenchée par un processus d'oxydoréduction $\text{TI(I)} \leftrightarrow \text{TI(III)}$. En effet, au sein de complexes bimétalliques du laboratoire, deux modes de coordination coexistent, l'un avec un métal M lié à la porphyrine («out of plane» ou OOP) et l'autre avec un métal M' lié à l'anse («hanging atop» ou HAT). Nous envisageons donc un état dans lequel le TI(III) serait OOP et le 2^{ème} métal M HAT et un second dans lequel le TI(I) serait HAT et le métal M serait OOP. Les études de coordination du thallium par une porphyrine bis-anse bis-acide ont permis de mettre en évidence plusieurs phénomènes, le premier étant la photo-formation et la photodissociation du premier exemple de complexe porphyrinique à valence mixte TI(III)/TI(I) induites par la lumière du soleil indirecte ou directe, respectivement. Le 2^{ème} phénomène est la formation par oxydoréduction de ce même complexe à partir d'un complexe hétéro-bimétallique de Hg(II) et de TI(I) . De plus, les deux états du commutateur moléculaire visé ont pu être obtenus de manière indépendante : $\text{TI(III) OOP/Pb(II) HAT}$ et $\text{TI(I) HAT/Pb(II) OOP}$. L'utilisation du 2^{ème} phénomène d'oxydoréduction pourra nous permettre d'obtenir le passage de l'un à l'autre constituant un premier pas vers un possible commutateur moléculaire.

Finalement, nous visons de nouveaux complexes supramoléculaires de coordination à partir de sous-unités porphyriniques bimétalliques et dynamiques dont l'assemblage métal-dirigé *via* l'anse sera modulé par la nature des ions métalliques sur la porphyrine. Dans ce but, trois nouvelles porphyrines ont donc été synthétisées. Elles possèdent une ou deux anses à acide carboxylique suspendu dont la position α est substituée soit par une 2^{nde} fonction acide carboxylique soit par une fonction cyano, toutes deux connues pour donner lieu à de l'auto-assemblage métal-dirigé. La métallation de ces porphyrines par le Pb^{II} , le Hg^{II} ou le Cd^{II} a été étudiée et deux structures RX de complexes binucléaires de Cd^{II} et de Pb^{II} ont pu être obtenues avec une porphyrine bis-anse bis-cyanoacide. Elles montrent une influence de la nature de l'ion métallique sur l'orientation des groupements coordinants.

Mots-clés : α -radioimmunothérapie, porphyrines bifonctionnelles, hydrosolubilité, transmetallation, translocation, dispositifs moléculaires, photochimie, oxydoréduction, thallium